

# Hvordan oppfatter gravide og ammende risiko?

*Hva er evidensen av risiko av utvalgte antibiotika  
i svangerskap og ammeperiode?*

**Line Henrikke Hiorth**



Farmasøytisk institutt

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Juni 2009

Masteroppgave i samfunnsfarmasi for graden master i farmasi

**Hvordan oppfatter gravide og ammende risiko?  
Hva er evidensen av risiko av utvalgte antibiotika i svangerskap  
og ammeperiode?**

**Line Henrikke Hiorth**

**Oppgaven er utført ved Farmasøytisk institutt,**

**Det matematiske-naturvitenskapelige fakultet, Universitetet i Oslo**

**Veiledere:**

**Hedvig Nordeng, Farmasøytisk institutt**

**Tone Westergren, RELIS**

**Universitetet i Oslo**

**Juni 2009**

# INNHALDSFORTEGNELSE

<b>FORORD .....</b>	<b>5</b>
<b>SAMMENDRAG.....</b>	<b>6</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>8</b>
<b>1. BAKGRUNN.....</b>	<b>10</b>
1.1 LEGEMIDDELBRUK BLANT GRAVIDE OG AMMENDE.....	10
1.2 RISIKOOPPFATNING .....	10
1.3 GRAVIDITET.....	11
1.3.1 Fysiologiske endringer i svangerskapet.....	12
1.3.2 Teratogent potensiale.....	13
1.3.3 Infeksjoner i svangerskapet.....	14
1.4 AMMING .....	15
1.4.1 Overgang av legemidler til morsmelk .....	16
1.4.2 Melk/plasma ratio .....	16
1.4.3 Legemiddeleksponering hos det brystmælte barn.....	16
1.4.4 Infeksjoner i ammeperioden.....	17
1.5 INFORMASJON.....	17
1.5.1 Produsentavhengige kilder.....	18
1.5.2 Produsentnøytrale kilder.....	21
1.5.3 Internett.....	27
<b>2. HENSIKT.....</b>	<b>30</b>
<b>3. MATERIALE OG METODE.....</b>	<b>31</b>
3.1 SPØRREUNDERSØKELSEN .....	31
3.1.1 Studiedesign .....	31
3.1.2 Materiale.....	31
3.1.3 Metode ved spørreundersøkelsen .....	31
3.1.4 Etisk godkjenning.....	32
3.1.5 Utvikling av spørreskjema.....	32
3.1.6 Databearbeidelse .....	36
3.1.7 Statistikk.....	36
3.2 LITTERATURGJENNOMGANG .....	37
3.2.1 Valg av antibiotika .....	37
3.2.2 Metode for litteraturgjennomgang .....	38
3.2.3 Oppbygging av tabeller.....	39
3.2.4 Klassifisering av antibiotika.....	39
<b>4. RESULTATER.....</b>	<b>41</b>
4.1 SPØRREUNDERSØKELSEN .....	41
4.1.1 Risikooppfatning .....	42
4.1.2 Legemiddelbruk i svangerskapet.....	43
4.1.3 Tolkning av pakningsvedlegget til Weifapenin ®.....	44
4.1.4 Kvinnernes bruk av informasjonskilder.....	44
4.1.5 Kvinnernes synspunkter på legemidler .....	45
4.2 LITTERATURGJENNOMGANG .....	50
4.2.1 Beta-laktamantibakterielle midler – svangerskap.....	50
4.2.2 Beta-laktamantibakterielle penicilliner – ammeperioden .....	56
4.2.3 Makrolider - svangerskap .....	58
4.2.4 Makrolider- Ammeperioden .....	67
4.2.5 Tetracykliner - svangerskap .....	69
4.2.6 Tetracykliner- ammeperiode .....	73
4.2.7 Sulfonamider og trimetoprim - Svangerskap.....	75
4.2.8 Sulfonamider og trimetoprim – Ammeperioden .....	79
4.2.9 Kinoloner - Svangerskap.....	81
4.2.10 Kinoloner – Ammeperiode.....	85

4.2.11	Linkosamider- Svangerskap .....	86
4.2.12	Linkosamider- Ammeperiode.....	88
4.2.13	Nitrofurantoin- Svangerskap .....	89
4.2.14	Nitrofurantoin- Ammeperiode .....	93
4.2.15	Første generasjons cefalosporiner - svangerskap .....	94
4.2.16	Første generasjons cefalosporiner- Ammeperioden.....	96
4.2.17	Andre antibakterielle midler- Svangerskap .....	97
4.2.18	Andre antibakterielle midler- Ammeperiode .....	98
4.2.19	Kloramfenikol øyesalve/øyedråper- Svangerskap .....	99
4.2.20	Kloramfenikol øyesalve/øyedråper – Ammeperiode.....	100
4.2.21	Protozomidler- Svangerskap .....	101
4.2.22	Protozomidler- Ammeperiode.....	104
4.2.23	Dermatologiske antibiotika – Svangerskap .....	106
4.2.24	Dermatologiske antibiotika – Ammeperiode .....	108
<b>5.</b>	<b>DISKUSJON .....</b>	<b>110</b>
5.1	SPØRREUNDERSØKELSEN .....	110
5.1.1	Estimering av risiko .....	110
5.1.2	Informasjonskilder .....	112
5.1.3	Vurdering av pakningsvedlegg for Weifapenin® .....	112
5.1.4	Begrensninger ved studien .....	113
5.2	LITTERATURGJENNOMGANG .....	114
5.2.1	Antall studier og kvaliteten av disse.....	114
5.2.2	Legemidler med risiko for misdannelser .....	117
5.2.3	Samsvar mellom retningslinjene .....	118
5.3	FREMTIDIG ARBEID .....	120
<b>6.</b>	<b>KONKLUSJON .....</b>	<b>121</b>
<b>7.</b>	<b>LITTERATURLISTE.....</b>	<b>122</b>

## VEDLEGG

Vedlegg 1:	Spørreskjema
Vedlegg 2:	Beskrivelse klassifiseringssystem FDA
Vedlegg 3:	Beskrivelse klassifiseringssystem ADEC
Vedlegg 4:	Beskrivelse klassifiseringssystem FASS
Vedlegg 5:	Beskrivelse klassifiseringssystem Norsk legemiddelhåndbok 2007 (amming)
Vedlegg 6:	Beskrivelse klassifisering C. Schaefer "Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment"

## **Forord**

Denne masteroppgaven ble utført ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo og RELIS Sør i perioden 2008 – 2009.

Jeg vil først rette en stor takk til min veileder Hedvig Nordeng for god oppfølging gjennom et år som har bydd på store utfordringer. Takk for din tålmodighet, samarbeidsvilje og god faglig veiledning.

Jeg vil også rette en stor takk til alle på RELIS Sør for gode innspill og råd, og ikke minst mange hyggelige stunder. En stor takk til min eksterne veileder Tone Westergren for god veiledning og oppmuntring.

Takk rettes også til Vestre Aker helsestasjon og Frogner helsestasjon i Oslo for hjelp med rekruttering av kvinner til spørreundersøkelsen.

Takk til Monica for hjelp med formatering.

En stor takk til Sissel, Berit, Aase-Camilla og Helle for fem fine år på FI. Studietiden ville ikke vært den samme uten dere. Takk for alle lunsjer fylt med latter, engasjement, litt frustrasjon, men mest av alt hygge.

En kjempestor takk til min aller kjæreste, Fredrik. Takk for din tålmodighet og støtte gjennom et langt studie.

Stor takk går også til pappa og Pernille som har oppmuntret meg og gitt gode faglige innspill.

Kjære mamma, takk for at du alltid trodde på meg og ga meg trygghet til å ta de riktige valgene. Jeg hadde aldri vært der jeg er nå, hadde det ikke vært for deg. Du fikk ikke se meg krysse målstreken, men du er med meg likevel. Jeg er deg evig takknemlig.

Oslo, 04. juni 2009

Line Henrikke Hiorth

## Sammendrag

*Bakgrunn:* Kvinners risikooppfatning kan påvirke avgjørelser om legemiddelbruk i svangerskap og ammeperiode. De fleste helsepersonell har dårlig oversikt over kliniske sikkerhetsdata og kvaliteten på disse data er dessuten varierende.

*Hensikt:* Oppgaven er todelt. Del I. 1) Undersøke kvinners risikooppfatning ved bruk av antibiotika i svangerskap og ammeperiode 2) hvilke informasjonskilder de bruker 3) hvordan de oppfatter informasjonen i pakningsvedlegg og 4) hvilke holdninger de har til legemidler. Del II. Gjennomgå datagrunnlaget for utvalgte antibiotika og vurdere sikkerheten i forhold til bruk i svangerskapet og ammeperioden.

*Metode:* Spørreundersøkelsen ble utført ved to helsestasjoner i Oslo. Inklusjonskriteriene var 1) gravid eller 2) mødre med barn opptil fire år. Litteraturgjennomgangen ble utført ved å systematisk søke i databasene pubmed og medline for å finne studier som omhandlet sikkerhet for de utvalgte antibiotika.

*Resultater:* Del I. I alt ble 101 kvinner inkludert i spørreundersøkelsen. De fleste kvinnene overestimerte teratogen risiko av de utvalgte legemidlene, matvarene og kjemikaliene. Kvinner som hadde brukt et spesifikt legemiddel hadde en lavere risikooppfatning for akkurat det legemidlet. Over 70 % av kvinnene hadde brukt et eller flere legemidler i løpet av svangerskapet, for det meste paracetamol og penicilliner. Over halvparten av kvinnene hadde hatt behov for legemiddelinformasjon. I de tilfellene der flere kilder ble brukt, samsvarte informasjonen i 80 % av tilfellene. Blandt kvinnene som mottok motstridende informasjon var den vanligste konsekvensen at hun valgte ikke å bruke legemidlet.

Del II. Litteraturgjennomgangen viste at det foreligger få epidemiologiske studier for de utvalgte antibiotika. Studiene var av varierende kvalitet. En økt risiko for medfødte misdannelser ble funnet i noen studier for legemiddelgruppene makrolider, tetracykliner og sulfonamider/trimetoprim. Manglende samsvar mellom informasjonskildene ble avdekket i 42 % av tilfellene for antibiotikagruppene i svangerskapet og i 50 % av tilfellene for antibiotikagruppene i ammeperioden. Felleskatalogen anbefalte i over halvparten av sine retningslinjer tilbakeholdenhet angående eksponering for antibiotika i svangerskap og ammeperiode.

*Konklusjon:* Kvinner overestimerer risiko for misdannelser ved eksponering for legemidler og andre substanser i svangerskapet. Behovet for informasjon om legemiddelbruk er betydelig. Det er derfor viktig at allmennhetens tilgang til kunnskapsbasert informasjon i svangerskap og ammeperiode er tilstrekkelig slik at unødvendig engstelse kan reduseres. Det er gjort for få

store, systematiske studier til å trekke konklusjoner hvorvidt de utvalgte antibiotika utgjør en risiko ved bruk i svangerskapet og ammeperioden.

## Summary

*Background:* A perceived risk associated with a drug may impact a woman's decision to take a needed drug during pregnancy. There is a need for a systematic review of the literature on antibiotics and use during pregnancy and lactation.

*Objectives:* There are two parts in this paper. Part I. 1) To evaluate the perception of risk associated with 17 commonly used drugs and other substances by pregnant women and mother with a child less than four years. 2) To investigate which sources of information were most commonly used by pregnant women 3) To investigate how they perceive the information submitted in the patient package insert for a commonly used antibiotic, Weifapenin ® 4) Their attitudes toward drugs in general.

II. A review of literature regarding teratogenic risk or toxic effects on the fetus or newborn for the thirty most commonly used antibiotics in Norway pr. 2009.

*Methods:* The study was performed by two primary health centres for children (helsestasjoner) in Oslo, Norway. The inclusion criteria were 1) pregnant or 2) a mother with a child less than four years old. All published articles reporting on antibiotic use during pregnancy and lactation were screened and recorded.

*Results:* Part I. A total of 101 eligible women completed the questionnaire. Most women overestimated the teratogenic risk associated with all the drugs during pregnancy. Women who had used a specific drug had a perception of lower risk associated with this drug. More than 70 % had used drugs during pregnancy, mostly paracetamol and penicillins. More than 50 % responded positive to acquiring information about drug use during pregnancy. Examining different sources the information was consistent in 80 % of the cases. For those who were exposed to inconsistent information the most common consequence was a decision not to take the drug.

Part II. The literature study showed a limited number of epidemiological studies for the antibiotics. The quality of studies varies significantly. There was an increased risk of adverse pregnancy outcome associated with macrolides, tetracyclines and sulfonamides/trimetoprim. Inconsistency among the sources of information was identified in 40 % of the antibiotics during pregnancy and 50 % during lactation. "Felleskatalogen" recommended user restraint in over half of their warnings and precaution of use for antibiotics during pregnancy and lactation.

*Conclusion:* Women overestimate the risk of drug use and other exposure during pregnancy. There is a significant unmet need for information about drugs during pregnancy; hence it



would be of vital importance to ensure that evidence-based information is more accessible for the public. There is an insufficient number of epidemiological studies to conclude to what extent the antibiotics increase the risk of adverse outcome during pregnancy.

# **1. BAKGRUNN**

## **1.1 Legemiddelbruk blant gravide og ammende**

Legemiddelbruk blant norske gravide kvinner er vanlig. Det viser en studie fra Folkehelseinstituttet som opplyser at 80 % av norske gravide har ilt svangerskapet brukt et eller flere legemidler<sup>1</sup>. Blant reseptpliktige legemidler var det antibiotika gravide benyttet seg mest av og blant reseptfrie legemidler var det smertestillende. Grunnet mangelfull dokumentasjon på teratogene effekter på fosteret er man generelt tilbakeholdne med bruk av legemidler i svangerskapet. Mange kvinner får akutte plager i svangerskapet som imidlertid krever legemiddelbehandling, det samme er tilfellet for kvinner med en kronisk sykdom. Det er derfor viktig å få avklart om legemiddelbehandlingen som kreves er trygt under graviditeten, da særlig med tanke på eventuelle uheldige virkninger for fosteret. Det er viktig å være klar over at en ubehandlet sykdom ofte kan være mer skadelig enn legemidlene som brukes.

Norske myndigheter anbefaler morsmelk som eneste næringskilde frem til barnet er seks måneder for så å fortsette amming ved siden av fast føde ut det første leveåret. Nasjonale data fra 1998 for ammeforekomst viser at 99 % av barna blir fullammet fra fødselen av<sup>2</sup>. Selv om 80 % fortsatt ammes ved seks måneders alderen, er det sjelden fullamming. Under 40 % får morsmelk hele første leveår. Det er flere årsaker til at enkelte mødre trapper ned eller avslutter amming. En av dem er legemiddelbruk. Bekymring for en negativ påvirkning av barnet er hovedgrunnen til at mor ikke tar legemidlet som forskrevet. En norsk studie viste at 50 % av 885 mødre hadde en mer restriktiv holdning til legemiddelbruk i ammeperioden enn i svangerskapet<sup>3</sup>. Hovedårsaken til dette var en misoppfatning i forhold til risiko for uheldige effekter i det brystnærte barnet. Det var ofte følelser og ikke fakta som avgjorde hvorvidt mor ønsket å trappe ned eller avslutte amming under legemiddelbehandling.

## **1.2 Risikooppfatning**

En vurdering av den reelle risikoen for medfødte misdannelser er vanskelig. Studier viser at det er en generell oppfatning at legemidler ikke bør brukes under svangerskapet<sup>4, 5, 6</sup>. Dette til tross for at den reelle risikoen for misdannelser hos mennesker kun sees hos et svært begrenset antall substanser. Opplysninger fra studiene indikerer at en urealistisk og høy risikooppfatning kan medføre uheldige konsekvenser hos gravide kvinner. Dersom hun velger å avbryte et velfungerende behandlingsregime kan hun ende opp med å lide unødig mye eller i verste fall velge å ta abort av et ellers normalt, friskt barn. En kanadisk studie viste at 69

kvinner eksponert for et ikke-teratogent legemiddel anslo en gjennomsnittlig risiko for fosterskader med 24 % . Etter rådgivning fra helsepersonell ble kvinnes risikoppfatning redusert til 14 %. En oppfølgingsstudie viste at av 78 kvinner som henvendte seg til teratologiinformasjonstjenesten, indikerte 50 % et ønske om å avslutte svangerskapet pga frykt for fosterskader<sup>7</sup>. Etter rådgivning valgte 61 kvinner å fullføre svangerskapet. 57 av disse kvinnene fødte normale, friske barn mens de resterende fire spontanaborterte. Det finnes få medisinske vurderinger som med sikkerhet kan slå fast at bestemte legemidler er trygge i bruk. Derfor viser det seg at leger og annet helsepersonell som gir helseråd velger å være restriktive i forhold til gravide og legemiddelbruk. Frykten for fosterskader anses å være hovedgrunnen til å advare kvinner mot legemiddelbruk. En kanadisk studie rapporterer om kvinner som har blitt anbefalt å avslutte et ellers velfungerende svangerskap for ”å være på den sikre siden”<sup>8</sup>. Samme studie viste samtidig at hovedgrunnene for at leger ikke gir god nok veiledning var mangel på kunnskapsbasert informasjon (64 %), mangel på kunnskap (21 %) og mangel på tid (11 %).

Å etablere en trygg anbefaling for bruk av legemidler under svangerskap/ ammeperiode er svært utfordrende for helsepersonell. Det må som regel foretas en nytte-risiko vurdering. Med nytte-risiko menes en avveining ifht nytte av legemiddelbruk for mor mot en potensiell risiko for fosteret. Kognitiv forskning har vist at det er vanskelig å ta komplekse beslutninger som involverer en nytte-risiko vurdering, spesielt når risikoen ikke er klar<sup>9</sup>. I de fleste tilfeller vil det være en fordel for den gravide kvinnen å få legemiddelbehandling for å slippe å lide unødvendig. Noen ganger vil en ubehandlet sykdom i seg selv kunne øke risikoen for uheldige svangerskapsutfall. Legemiddelbehandling vil kunne ha en positiv påvirkning på fosteret, men man må vurdere hva som er hensiktsmessig. Ved en slik vurdering reises et viktig spørsmål: Hvilke kilder baserer helsepersonell sin nytte-risiko vurdering på? En korrekt vurdering av teratogen effekt er svært viktig og den bør baseres på evidensbaserte, nøytrale kilder for å kunne gi kunnskapsbaserte svar.

### **1.3 Graviditet**

Et svangerskap regnes som gjennomsnittlig 268 dager fra unnfangelse til fødsel. De færreste vet nøyaktig tidspunkt for befruktning, så for terminberegning tar man utgangspunkt i første blødningsdag i siste menstruasjon selv om egglosning ikke skjer før ca 14 dager senere. Graviditeten deles opp i tre perioder der hvert såkalte trimester varer i tre måneder. De første tolv ukene regnes som første trimester. Fra 3. til 11. uke etter befruktning utvikler fosteret

anlegg til de vesenligste organene (organogenesen). Hovedinndelingen av sentralnervesystemet er ferdig organisert ca 26 dager etter befruktning slik at nerveimpulser kan registreres i denne perioden. Hjertet utvikles ca tre uker etter befruktning. Det samme gjør grunnlaget for armer, ben, ører og øyne. Anlegget til skjellettet dannes mellom 4. og 6. uke. Urogenitalsystemet utvikles sent i denne perioden, 6. til 11. uke. Første trimester er dessuten perioden med størst sjanse for spontanabort.

I andre og tredje trimester skjer det hovedsakelig en modning, vekst og funksjonell differensiering av fosteret. Vekst og utvikling av organene skjer med ulik hastighet slik at enkelte organer utvikles tidligere enn andre. Mangelfull modning av lungene er ofte den begrensende faktor for at fosteret ikke overlever utenfor mors liv.

Ved fullgått svangerskap (40 uker) er fosteret gjennomsnittlig 50 cm lang og veier 3500 gram.

### **1.3.1 Fysiologiske endringer i svangerskapet**

Plasmavolumet hos gravide øker med ca 50 %. Plasmaproteinkonsentrasjonen (totalproteiner og albumin) reduseres som følge av plasmavolumøkningen. Dosering av legemidler med smalt terapeutisk vindu og høygradig proteinbinding må i noen tilfeller tilpasses individuelt i graviditeten. Enzymaktiviteten i lever hos mor øker under siste del av svangerskapet. Dette medfører at fettløselige legemidler (som omdannes ved metabolisme) får raskere eliminasjon og at dosen må økes for å opprettholde terapeutisk konsentrasjon (gjelder særlig antiepileptika). Under graviditeten øker også kroppsvekten blant annet som følge av økt andel ekstracellulært vann. Dette gir økt distribusjonsvolum for vannløselige legemidler. Samtidig øker nyregjennomblødningen og den glomerulære filtrasjonen til nesten det dobbelte av normalt.

I placenta sirkulerer morens blod og fosterets blod i to adskilte sirkulasjonssystemer. Stoffutveksling skjer hovedsakelig ved passiv diffusjon gjennom de tynne kappilærveggene. Fosteret kvitter seg med avfallsstoffer ved å passere det over i morens blod, mens næringsstoffer beveger seg motsatt vei. Fosteret er forbundet til placenta gjennom navlestrengen. Placenta produserer dessuten en rekke hormoner. Et viktig hormon er progesteron, det svangerskapsbevarende hormon. Dersom dette er i ubalanse kan livmor trekke seg sammen og fosteret støtes ut.

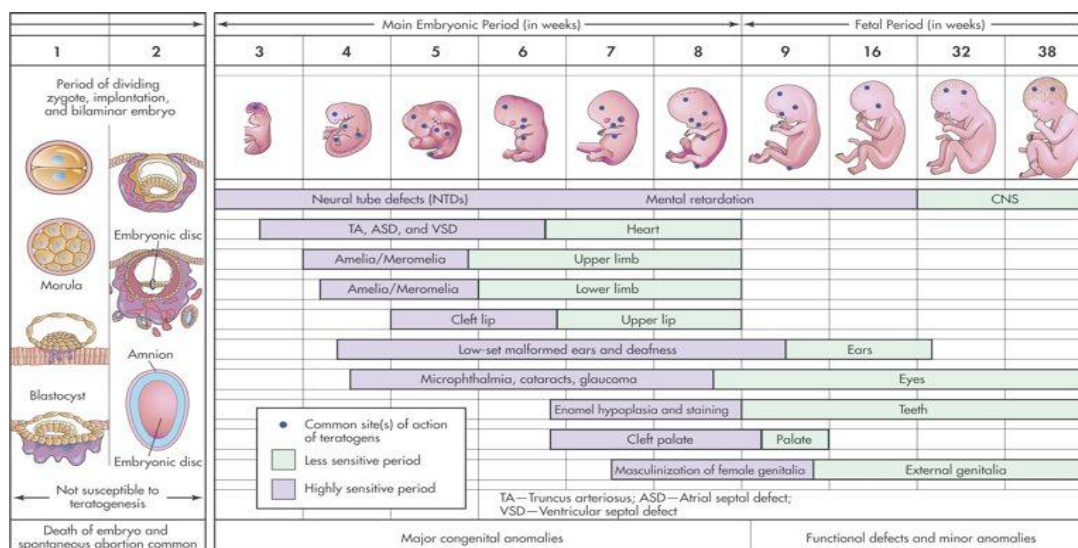
Man regner med at de fleste legemidler i varierende grad kan passere placenta. Dette skjer ved passiv diffusjon. Lipidløselige, uioniserte og lavmolekylære substanser passerer lettest. Betydningen av dette må imidlertid ikke vektlegges i for stor grad, siden behandlingsvarighet også har en innvirkning. Store, ioniserte molekyler kan ved langtidsbehandling passere placenta.

### 1.3.2 Teratogen potensiale

Av fullførte svangerskap har mellom 2 – 3 % medfødte misdannelser. Dette kalles en ”baseline risiko”. De fleste av tilfellene (60-65 %) har ingen bestemt etiologi, 20-25 % regnes å være genetisk betinget og 10 % skyldes miljøsubstanser. Dette betyr at kun 1 % av fosterskader relateres direkte til legemidler<sup>10</sup>. Legemidler som gir utviklingsskade hos foster sier man har teratogene effekter. Når legemidler gir skade på genmaterialet og skaden kan overføres til nye generasjoner av celler, har legemidlet mutagen effekt. Fosterutviklingen bestemmes av ulike intra- og intercellulære mekanismer. Biokjemiske og farmakologiske effekter av et legemiddel kan interferere med disse mekanismene. På cellulært nivå kan det eksempelvis oppstå genmutasjon, enzymhemming eller endrede membrankarakteristikker. På intercellulært nivå er en innhibering av kommunikasjon, modulering av hormonreseptorer og undertrykking av forløpere, substrater og koenzym mulige problemstillinger.

Tidspunkt for eksponering er av stor betydning. Misdannelser skjer ofte i første trimester under organogenesen, mens funksjonelle forstyrrelser og veksthemmning skjer oftest under fosterets modningsfase.

**Figur 1 Fosterutvikling. Kritiske tidspunkt for utvikling av organsystemer.**



### 1.3.3 Infeksjoner i svangerskapet

En overføring av bakterier kan skje fra den gravide til fosteret enten ved overføring utenfra eller en ved overføring fra kvinnens normale genitale flora hvor overvekst kan føre til patogenitet. Overføring av smitte skjer oftest via placenta, ved oppadstigende spredning fra vagina eller ved direkte kontakt med en infisert fødselskanal. Infeksjonene kan føre til sykdom hos både mor og barn og øker risikoen for spontanabort, for tidlig fødsel, intrauterin vekstretardasjon, medfødte misdannelser og alvorlig forsterinfeksjon<sup>11</sup>.

#### Asymptomatisk bakteriuri

Asymptomatisk bakteriuri (ABU) forekommer hos 6 -10 % av gravide norske kvinner. ABU er definert ved at pasienten ikke har symptomer på urinveisinfeksjon, men har bakterier i urinen. Den generelle reglen er at ABU ikke skal behandles, med unntak av små barn. Tidligere studier har vist at om lag 1/3 av gravide med ABU utvikler akutt pyelonefritt i svangerskapet<sup>12</sup>. Dette er en alvorlig tilstand for gravide og kan ofte lede til sepsis og for tidlig fødsel. En meta-analyse sammenlignet ABU hos gravide med placebo eller ingen behandling<sup>13</sup>. Resultatene viste at antibiotikabehandling var en effektiv måte å fjerne ABU og dermed senke forkomsten av pyelonefritt. Studiene tydet også på at behandling senket andel preterm fødsel og lav fødselsvekt.

#### Asymptomatisk bakteriell vaginose

Bakteriell vaginose skyldes et redusert nivå av normale laktobasiller mot et for høyt nivå av anaerobe bakterier i vagina. Halvparten av kvinner med bakteriell vaginose har ingen symptomer. Hyppigheten av diagnosen varierer for norske gravide. En ubehandlet bakteriell vaginose kan gi økt risiko for å føde prematurt. Antibiotika har vist seg å være svært effektivt og har blitt assosiert med en reduksjon av risikoen for prematur fødsel<sup>14</sup>.

#### Genital klamydia

Genital klamydia forårsakes av bakterien *Chlamydia trachomatis*. Ulike serotyper av bakterien gir ulike sykdomsbilder. De vanligste serotypene er D-K som forårsaker uretritt, epididymitt, bekkeninfeksjon og neonatal konjunktivitt. Antall gravide som har klamydiainfeksjon i året er ikke kjent. En rapport fra 1995 fra sykehuset i Trondheim informerte om at ca 4 % av kvinner som søkte abort hadde klamydiainfeksjon. Preterm fødsel og intrauterin vekstretardasjon er forbundet med diagnosen. Det er viktig at infeksjonen behandles, hvis ikke øker også risikoen for lav fødselsvekt og spedbarnsdødlighet.

### Syfilis

Forekomst av syfilis i Norge er lav. Syfilis forårsakes av bakterien *Treponema pallidum*. Ved infeksjon hos gravide er det en høy risiko for at bakterien overføres til fosteret. Medfødt syfilis assosieres med abort, perinatal død, lav fødselsvekt og medfødte misdannelser. Risikoen for disse utfallene reduseres betraktelig dersom kvinnen får behandling i svangerskapet.

### Toksoplasmose

Toksoplasmose forårsakes av parasitten *Toxoplasma gondii* og kan overføres gjennom flere smittekilder som rått kjøtt, uvaskede grønnsaker/frukt eller direkte kontakt med katteavføring. Ved svangeskapskontroller i Norge skal det informeres om forbyggende tiltak for å unngå infeksjon. Dersom en gravid likevel smittes, kan parasitten overføres til fosteret. Konsekvensene kan være mental svekkelse som følge av skade på sentralnervesystemet og svekket syn. Ved smitteoverføring tidlig i svangerskapet er det økt risiko for alvorlig skade, fosterdød eller spontanabort. Antibiotikabehandling kan redusere overføringen av parasitten fra mor til foster og dermed minke skadeomfanget<sup>15</sup>.

### Listeriose

Diagnosen listerose er relativt sjelden i Norge. Bakterien *Listeria monocytogenes* overføres gjennom jord, grønnsaker, kjøtt og upasteuriserte melkeprodukter. Listeriose gir influensalignende plager i form av muskelverk, lett feber og magebesvær. Dersom bakterien overføres til fosteret, er risikoen for abort og prematur fødsel noe økt. Langvarig antibiotikabehandling er nødvendig og behandlingen bør starte så tidlig som mulig for å minke skadeomfanget<sup>16</sup>.

## **1.4 Amming**

Amming representerer en rekke fordeler for både mor og barn. Amming reduserer risikoen for spedbarnsmorbiditet og – mortalitet relatert til gastrointestinale infeksjoner, luftveisinfeksjoner, diaré, atopisk eksem, mellomørebetennelser, bakteriell meningitt og mange andre sykdommer<sup>17</sup>. Det er også vist at amming beskytter mot infeksjoner flere år etter ammeperioden slik at brystnærte barn har redusert risiko for enkelte sykdommer senere i livet. For mor er det en lettvin, praktisk og hygienisk måte å gi barnet mat på. I tillegg oppnår hun en nær kontakt med barnet. En betydelig helsefordel for mor er dessuten redusert risiko for brystkreft.

Norske myndigheter anbefaler morsmelk som eneste næringskilde frem til barnet er seks måneder for så å fortsette amming ved siden av fast føde ut det første leveåret. Nasjonale data fra 1998 for ammeforekomst viser at 99 % av barna blir fullammet fra fødselen av. Selv om 80 % fortsatt ammes ved seks måneders alderen, er det sjelden fullamming. Under 40 % får morsmelk hele første leveår.

#### **1.4.1 Overgang av legemidler til morsmelk**

Legemidlers overgang til morsmelk avhenger av substansens fysikals-kjemiske egenskaper som molekylstørrelse, vann- og fettløselighet, pH/pKa og proteinbindingsgrad, mors plasmakonsentrasjon og melkens sammensetning. Legemidler passerer som regel ved passiv diffusjon gjennom epitelcellelaget som skiller plasma og melk. Små, lipidløselige, uioniserte substanser passerer enklest. Overgangen til morsmelk er en tidsavhengig prosess der man må ta i betraktning andre variabler som også har en innflytelse. Dette gjelder for eksempel legemidlers distribusjonsrate til morsmelk som avhenger av mors doseringsregime; endose versus flerdose, doseintervall og steady-state betingelser.

#### **1.4.2 Melk/plasma ratio**

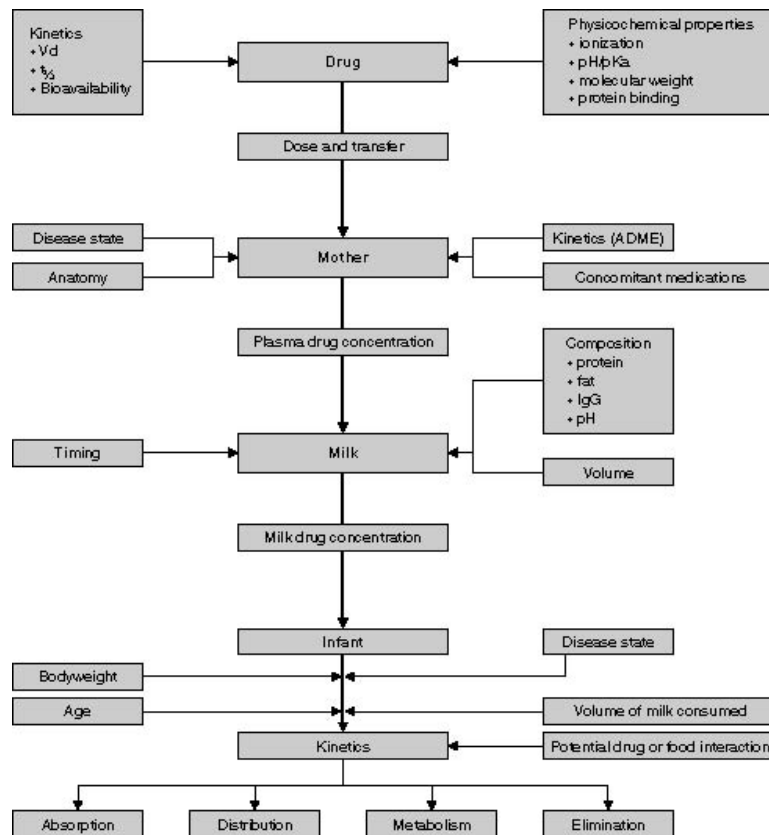
Dette begrepet beskriver forholdet mellom konsentrasjon i melk og konsentrasjonen i plasma (M/P). En M/P ratio på 0.5 betyr at halvparten av mors plasmakonsentrasjon gjenfinnes i morsmelk. Generelt vil legemidler som passerer gjennom passiv diffusjon ha en M/P ratio nær 1.0. Svake syrer har en M/P ratio  $<1.0$ , mens svake baser har en M/P ratio  $>1.0$ . En fettløselig substans antas å akkumulere i melkefettet og gi en M/P ratio  $>1.0$ .

#### **1.4.3 Legemiddeleksponering hos det brystnærte barn**

Figur 1 demonstrerer mors systemiske eksponering for et legemiddel og hvilke faktorer som påvirker prosessen der barnet til slutt eksponeres gjennom morsmelk. Mors plasmakonsentrasjon er av stor betydning. Her er det stor forskjell mellom hvilke administrasjonsformer en velger. Lokal administrasjon vil gi betydelig mindre systemisk konsentrasjon enn f.eks oral administrasjon. For barnet er det flere faktorer som er av betydning. Mengde morsmelk konsumert, melkens sammensetning og tidspunkt for amming i forhold til legemiddeladministrasjon bestemmer dosen som barnet får i seg. Det er estimert at spedbarn konsumerer 150 ml/kg/dag av brystmelk<sup>18</sup>. Dersom man bruker informasjon om den høyeste målte konsentrasjonen i morsmelk kan man dermed beregne maksimaldosen som oppnås i det brystnærte barnet.



**Figur 1.2 Legemiddeleksponering til det brystnærte barn**



#### 1.4.4 Infeksjoner i ammeperioden

##### Mastitt

Mastitt forårsakes som regel av bakterien *Staphylococcus aureus*. Allmenntilstanden til kvinnen blir ofte påvirket (betennelsesreaksjon) og kraftig feberstigning et av symptomene. Hvordan infeksjonen utvikles i brystet er ikke fullstendig klarlagt, men en mulig årsak kan være at sprekker i brystknoppen åpner for infeksjonen. En sjelden, men en mulig annen årsak kan være at bakteriene overføres via blodet. En kvinne med redusert allmenntilstand og sår/sprekker i brystknoppen bør få antibiotikabehandling. Det tas melkeprøver for å identifisere eventuelle patogener, og valg av antibiotika justeres hvis nødvendig når prøvesvar foreligger.

#### 1.5 Informasjon

Det eksisterer få evidensbaserte retningslinjer for en sikkerhetsvurdering av legemidler til gravide kvinner. De fleste studier er gjort på dyr og for legemidler som har vært ute på

markedet en stund er sikkerheten vanligvis basert på klinisk erfaring. Sikkerhetsdata fra epidemiologiske studier inneholder en rekke metodologiske utfordringer; kriterier for evidensbasert dokumentasjon er bl.a et tilstrekkelig antall eksponerte pasienter, indikasjonen i seg selv skal ikke være årsaken for skadevirkning på fosteret og skaden skal være forenlig med den utviklingsprosessen på det tidspunktet legemidlet ble inntatt. Det foreligger sjelden klare retningslinjer for bruk til gravide og ammende. En amerikansk studie viste at for 340 pakningsvedlegg (monografier) fra systemiske antibiotika, inneholdt ca 40 % av dem *ingen* råd eller retningslinjer for bruk i svangerskap<sup>19</sup>.

Nedenfor følger en beskrivelse av informasjonskilder helsepersonell benytter seg av ved veiledning angående legemiddelbruk for gravide og ammende.

### **1.5.1 Produsentavhengige kilder**

En SPC (Summary of Product Characteristics) er et sammendrag av all dokumentasjon som ligger til grunn for myndighetenes godkjenning av et legemiddel. En SPC inneholder blant annet indikasjonsområder, dosering, bivirkning, samt kliniske og farmakologiske egenskaper. Det omtales i Norge som en preparatomtale og er offentlig tilgjengelig. Dette dokumentet danner en basis informasjon for helsepersonell for hvordan man trygt og effektivt skal bruke et spesifikt legemiddel<sup>20</sup>. Den godkjente preparatomtalen setter de absolutte yttergrenser for markedsføring av et legemiddel. All reklame må være i samsvar med denne preparatomtalen, og enkelte opplysninger som anses som mest relevant for forskrivningen av legemidlet, skal gjengis i en reklame<sup>21</sup>. Felleskatalogen er et eksempel på slik reklamemateriell. Den bygger sine opplysninger på SPC'er og komprimerer innholdet innenfor de rammene preparatomtalen har satt. Tekstene er beregnet for helsepersonell. Innholdet i tekstene tar utgangspunkt i den informasjonen en lege vil kunne trenge ved forskrivning av et legemiddel. Det hviler imidlertid et ansvar på legemiddelprodusentene for å gi korrekt informasjon og det juridiske ansvaret ligger hos dem. Legemiddelverket godkjenner nemlig ikke Felleskatalogtekstene. De godkjenner kun preparatomtalene Felleskatalogen *baserer* sine tekster på. Til sammenligning er Felleskatalogteksten ikke like utfyllende som en preparatomtale. Teksten i SPC' en kan være lange og kompliserte og det kan derfor være hensiktsmessig å forkorte dem noe. For fullstendige opplysninger rundt et legemiddel, må forskriver konsultere den godkjente preparatomtalen.

Det er et krav fra legemiddelmyndighetene at legemidlenes pakning skal inneholde et pakningsvedlegg med opplysninger til brukeren. Dette pakningsvedlegget skal utformes i

samsvar med den godkjente preparatomtalen. Felleskatalogens pasientutgave inneholder en samling av pakningsvedlegg og er tilgjengelig for allmennheten. Teksten her skal være enkel å forstå, men ulempen blir dermed mangelfull informasjon pga utelatte detaljer og at faguttrykk ikke alltid lar seg oversette. Dersom det er et behov for ytterligere informasjon, vil felleskatalogteksten bidra med mer informasjon. Denne igjen er heller ikke komplett sammenlignet med SPC'ene. Ingen legemidler er fullstendig beskrevet.

Innad i EU er det startet et arbeid for å oppnå harmonisering av preparatomtaler. Dette gjøres ved at preparatomtaler for originalpreparater hvor patentet ikke har gått ut eller hvor det forløpig foreligger få generika, harmoniseres i alle EØS-land hvor det har markedsføringstillatelse. Det forgår også en innsats for harmonisering av viktige, eldre legemidler. For preparater med samme type aktive virkestoff (generika) kan preparatomtalene imidlertid variere noe. Dette er en følge av EØS-reglene som sier at de norske tekstene skal være en direkte oversettelse av den teksten som først ble godkjent i et EU-land<sup>22</sup>. Fullstendig harmonisering mellom generika og originalpreparater fra ulike produsenter blir derfor i en del tilfeller umulig (eks. ulik vektlegging av forskjellige aspekter ved teksten). Dette gjelder for alle typer preparatomtaler, både de som er tilgjengelig for allmennheten og helsepersonell<sup>23</sup>. Det er viktig å være klar over at disse tekstene ikke kan legges til grunn for hva som er medisinsk forsvarlig, men snarere er en beskrivelse av hva legemiddelprodusentene kan bruke i sin markedsføring.

#### *Informasjon for gravide og ammende i en SPC*

I følge EMEAs retningslinjer for utforming av preparatomtaler skal en legemiddelprodusent med markedsføringstillatelse prøve å gi forklaringer for deres anbefalinger rundt bruk av et spesifikt legemiddel for gravide og ammende. Når det gjelder graviditet skal resultater/konklusjoner fra dyrestudier inkluderes. Fra kliniske data skal omfattende informasjon rundt relevante bivirkninger i kliniske studier hos embryo, foster, nyfødte og gravide rapporteres dersom man finner det hensiktsmessig. Det bør også fremkomme i hvilken utstrekning man har erfaring rundt human bruk av et legemiddel, dersom det ikke foreligger noen ”uheldige utfall” rapportert i svangerskapet. (Eks ”ingen erfaring”/ ”begrenset erfaring”).

Avsnittet i en SPC for gravide *bør* derfor innholde følgende:

- Kliniske data fra humant bruk i svangerskapet.
- Konklusjoner fra fosterutviklingsstudier som er relevante for beregning av risiko ved eksponering av en legemiddelsubstans i svangerskapet.
- Bruk av legemiddelsubstansen på ulike tidspunkt i fosterutvikling. Det bør foreligge solide data for slike anbefalinger.
- Anbefaling for oppfølging under svangerskapet ved bruk av et legemiddel
- Erfaringsgrunnlaget.

For ammende skal kliniske data nevnes dersom de er tilgjengelige. Her kan resultater fra studier rundt overgang av aktive substanser/metabolitter i morsmelk tas med. Resultater fra dyrestudier bør kun opplyses om dersom det ikke foreligger erfaringer fra humant bruk.

For vurdering av risiko ved bruk av legemidler i svangerskap/ammeperiode er det i EMEAs retningslinjer Annex 1 utformet standardtekster som kan brukes i utforming av en SPC i avsnittet for gravide og ammende. Tekstene baseres på dyrestudier, farmakologiske studier og eventuelt epidemiologiske studier. Eksempler på disse er:

*”There are no adequate data from the use of {trade name} in pregnant women.”*

*“{Trade name} should not be used during pregnancy unless clearly necessary.”*

*“Animal studies are insufficient with respect to effects on pregnancy/ and-or embryonal/foetal development/ and-or parturition/ and-or postnatal development. The potential risk for humans is unknown.”*

I kapitlet om gravide og ammende i Felleskatalogen brukes standardsetninger for karakterisering av risiko i henhold til gjeldende retningslinjer fra europeiske helsemyndigheter.

Under graviditet representerer legemidlene liten risiko for fosterskade i følgende situasjoner:

*”Epidemiologiske studier og/eller lang klinisk erfaring indikerer liten eller ingen risiko for skadelige effekter på foster eller det nyfødte barnet.”*

*”Farmakologiske egenskaper tilsier at det er liten risiko for skadelige effekter, f.eks. absorberes preparatet i så liten grad at skadelige effekter er lite sannsynlige.”*

Legemidlene representerer risiko for fosterskader i følgende situasjoner:

*”Det er påvist eller mistanke om fosterskadelige effekter hos menneske.”*

*”Legemidlet har farmakodynamiske effekter som tilsier skade/mulig skade.”*

*”Legemidlet har vist sikre reproduksjonstoksiske effekter i dyrestudier.”*

*”Dataene fra dyrestudier er utilstrekkelige og det er utilstrekkelig klinisk erfaring fra menneske.”*

Ved amming representerer bruk av legemidlene liten sannsynlighet for påvirkning av barnet i følgende situasjoner:

*”Legemidlet absorberes ikke, eller i liten grad, systemisk.”*

*”Legemidlet går i liten grad over i morsmelk.”*

Legemidlene representerer risiko for påvirkning av barnet i følgende situasjoner:

*”Legemidlet går over i morsmelk i konsentrasjoner som antas å ha skadelige farmakologiske effekter.”*

*”Data om overgang til morsmelk mangler.”*

### **1.5.2 Produsentnøytrale kilder**

For både pasienter, helsepersonell og myndigheter er det viktig at det finnes kilder til nøytral og troverdig legemiddelinformasjon. Dette fremmer både riktig legemiddelbruk for pasienter men også riktig bruk av samfunnets ressurser. Produsentuavhengig informasjon utformes stort sett i den offentlige forvaltningen. Statens legemiddelverk spiller en sentral rolle gjennom informasjon rundt nye legemidler, bivirkningsrapportering, interaksjoner, terapiveiledning og refusjonskriterier. Legemiddelverket har dessuten forvaltningsansvaret for de fem regionale legemiddelinformasjonssentra (RELIS) som er en nøytral informasjonstjeneste for helsepersonell. Sosial- og helsedepartementet utformer nasjonale retningslinjer for god behandlingspraksis på nasjonalt nivå. De fokuserer på at informasjonen som kommer fra helsepersonell er basert på beste tilgjengelig faglige kunnskap. De områdene som påvirker de faglige retningslinjene og som danner grunnlaget for kunnskapsbasert praksis er:

- Forskningsbasert kunnskap
- Erfaringsbasert kunnskap
- Bruerkunnskap og brukervedvirkning
- Rettskilder
- Verdier
- Ressurser
- Politikk

Det nasjonale kunnskapssenteret for helsetjenesten har ansvaret for å oppsummere, vurdere og formidle kunnskap. De utarbeider systematiske oversikter over effekten av tiltak i helsetjenesten bl.a bruk av legemidler. For de statistiske parametrene rundt legemiddelbruk er det Nasjonalt folkehelseinstituttet som har ansvaret<sup>24</sup>.

#### *Svangerskapsomsorgen - Nasjonale retningslinjer*

Sosial- og helsedirektoratet har utviklet nasjonale faglige retningslinjer (sist revidert 2005) som omtaler det anbefalte basisprogrammet for friske gravide med normale svangerskap.

Utgangspunktet for svangerskapsomsorgen er gravides behov og ønsker.

Svangerskapsomsorgen skal gi individuell tilpasning slik at de gravide med ekstra behov skal få de dekket. Innholdet i retningslinjene omfatter alle kontroller, tiltak og henvisninger som det er behov for i et normalt svangerskap. Svangerskapsomsorgen med en oppslutning på nær 100 %, er en svært viktig arena for helsefremmende og generelt forebyggende arbeid. Den har fokus på å formidle informasjon til gravide kvinner på en god og forståelig måte slik at beslutninger de gravide tar, tas på et godt informert grunnlag.

I retningslinjene er anbefalingene for reseptbelagte legemidler følgende:

*”Få medisiner er fastslått å være trygge for bruk i svangerskapet. Derfor må forskrivning begrenses til de tilfellene hvor fordelene for kvinnen overgår risikoen for fosteret.”*

For reseptfrie legemidler står følgende anbefaling:

*”Jordmor eller lege bør informere gravide om at få reseptfrie medikamenter er fastslått å være trygge for bruk i svangerskapet. Gravide bør derfor bruke færrest mulig reseptfrie medikamenter.”*

Retningslinjer for svangerskapsomsorgen er under revidering.

### *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell*

Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell er en terapistorientert, produsent- og myndighetsnøytral oppslagsbok om legemidler som behandlingsalternativ. Utgivere er Statens legemiddelverk, Norsk apotekerforening og Den norske lægeforening. Målgrupper er både allmennpraktiserende leger, sykehusleger på områder hvor vedkommende ikke er spesialist og annet helsepersonell. Et faglig uavhengig redaksjonsutvalg er ansvarlige for bokens innhold og utforming. Ca. 200 medarbeidere, vesentlig leger, er med på å kvalitetssikre informasjonen som gis. Det finnes en gratis versjon ute på nettet, men kommer også i papirutgave. Det finnes dessuten en papirutgave tilgjengelig for allmennheten som selges i bokhandelen, ”*Norsk legemiddelhåndbok for alle*”.

Boken har et eget kapittel om legemidler og graviditet. I dette kapitlet har de opprettet et klassifiseringssystem for de enkelte legemidlene inndelt etter antatt risiko. Av praktiske formål er det fire kategorier der det også angis sannsynlighetsgrad for de konklusjonene som foreligger. Generelt er legemiddelhåndboken i likhet med mange andre informasjonskilder tilbakeholdne med anbefalinger rundt legemiddelbruk til gravide. Dette begrunner de med at det er usikkerhetsmomenter rundt risikovurderinger ved en rekke legemidler. Likevel påpeker de faremomenter ved overdreven forsiktighet. De oppgir samtidig dokumentasjon for samtlige legemiddelsubstanser vedrørende bruk under graviditet. I legemiddelhåndboken finnes det også et kapittel om amming og legemidler. Her fokuseres det på eventuelle bivirkninger for brystnærte barn, overgang av legemiddelsubstansen i morsmelk samt påvirkning av melkeproduksjonen. Det er utviklet risikokategorier som kan være til hjelp ved forskrivning. Legemidlene er delt inn i seks ulike kategorier (MM0-MM5) og baseres på publiserte artikler og spesiallitteratur. I tabellen over legemiddelsubstansene er det dessuten i den grad det eksisterer, oppgitt den dokumentasjon som foreligger vedrørende bruk under amming.

Ammehjelpen, en rådgivende organisasjon som fremmer og verner amming, anbefaler at legen bruker Norsk legemiddelhåndbok dersom en ammende kvinne har behov for legemiddelbehandling<sup>25</sup>.

### *RELIS- Regionale legemiddelinformasjonssentre*

RELIS er en offentlig fullfinansiert informasjonstjeneste for helsepersonell i Norge og er representert i samtlige helseregioner i Norge. Alle de fem sentrene ligger i tilknytning til et universitetssykehus og har et nært samarbeid med avdelingene for klinisk farmakologi.

Tjenesten tilbyr produsentuavhengig legemiddelinformasjon og svarer på legemiddelrelaterte spørsmål. Spørsmålene tar ofte utgangspunkt i en pågående legemiddelbehandling der helsepersonell har behov for ytterligere informasjon enn det som allerede finnes. I databasen registreres og lagres problemstillingene/utredningene og er tilgjengelig uten kostnad for alt helsepersonell.

I 2008 mottok RELIS 2344 henvendelser fra ulike yrkesgrupper rundt legemiddelrelaterte spørsmål. 67,0 % av henvendelsene kom fra leger, mens 21,2 % kom fra farmasøyter. Resten av henvendelsene kom fra sykepleiere, tannleger eller andre. Årsrapporten 2008 viser at type henvendelser har mange aspekter. Flest antall henvendelser dreide seg om bivirkninger (25,5 %), og rett bak fulgte problemstillinger rundt graviditet og amming med en prosentandel på 22,5 %. Andre type spørsmål dreide seg om interaksjoner, alternativ medisin, terapi/farmakologi/farmakokinetikk, dokumentasjon osv<sup>26</sup>.

Når RELIS mottar henvendelser fra helsepersonell undersøker de i tilgjengelig litteratur og databaser. Dersom det er behov tar de også kontakt med andre fagpersoner eller kompetansesentre. Når RELIS kommer med tilbakemelding på henvendelser er svaret stort sett kortfattet med henvisninger til relevante referanser. En undersøkelse utført av RELIS Vest viste at de fleste brukerne av tjenesten var svært fornøyde<sup>27</sup>. 180 evalueringskort ble retunert av 117 leger og 63 farmasøyter. 79,0 % av legene og 56,0 % av farmasøytene syntes svarene kom raskt nok, var relevante, tilstrekkelig omfattende og med verdifulle referanser. Samtidig kom det frem at utredningene gjort av RELIS hadde en viss påvirkningskraft i forhold til både praksis og rådgivning.

### *NEL - Norsk Elektronisk Håndbok*

Norsk elektronisk håndbok er et generelt medisinsk oppslagsverk tilgjengelig for helsepersonell. Tjenesten er laget på oppdrag fra Sosial- og helsedepartementet og finansieres av Helsebiblioteket. Målet for NEL er å fremme kvaliteten i helsetjenesten og bidra til best mulig behandling for pasientene. Informasjonen som fremkommer på nettsiden baseres på oppdatert, forskningsbasert kunnskap og er ment å dekke alle kategorier i helsetjenesten. NEL



består av 37 kapitler hvorav hvert kapittel har ca fem underkapitler: symptomer og tegn, tilstander og sykdommer, undersøkelser, pasientinformasjon og illustrasjoner<sup>28</sup>.

### *Internasjonal litteratur*

#### *i. Teratologiinformasjonstjenester*

European Network of Teratology Information Services (ENTIS) er det europeiske nettverket for teratologiinformasjonstjenester grunnlagt av 13 europeiske institusjoner i 1990. Disse institusjonene arbeider med risikorådgivning til gravide kvinner. Målsetningen til dette nettverket er å samarbeide og koordinere aktivitetene hos de ulike teratologiinformasjonstjenestene. De ønsker å samle og evaluere data slik at man best mulig kan forhindre fosterskader. Harmonisering av en estimering av risiko samt anbefalinger for legemiddelbruk i svangerskapet er en viktig del av arbeidet for ENTIS<sup>29</sup>. For å bli medlem av dette nettverket, må den aktuelle enheten/tjenesten formidle produsentuavhengig informasjon og oppfylle visse kvalitetskriterier. Medlemmene består av sentre fra Europa, Israel og Argentina.

Tilsvarende ENTIS finnes det en amerikansk paraplyorganisasjon for teratologiinformasjonstjenester; The Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). Medlemmer av denne organisasjonen kommer fra ulike teratologiinformasjonssentre i USA og Canada. Hensikten med denne tjenesten er å kunne gi oppdatert, faglig informasjon rundt eksponering av ulike faktorer, bla legemidler i svangerskapet. Målsetningene til OTIS er å forenkle kommunikasjonen for teratologiinformasjonstjenestene, formidle kunnskap om teratogene risikoer til allmennheten og helsepersonell, forsikre brukere og rådgivere om legemiddelsubstanser som påviselig ikke er fosterskadelig og bidra til registre og forskning. I tillegg til å være en nettbasert informasjonstjeneste er OTIS også en telefontjeneste. I følge årsrapporten for 2005-2007 var det i perioden over 70.000 henvendelser per telefon hvorav 46,0 % av innringerne var gravide og 23,0 % var helsepersonell. De resterende var ammende mødre og kvinner som planla å bli gravide. Ca halvparten av henvendelsene (47,0 %) dreide seg om medikamentbruk<sup>30</sup>.

I Norge er det etablert en gruppe som utreder hvordan allmenhetens tilgang til kunnskapsbasert informasjon i svangerskap og ammeperiode kan bedres<sup>31</sup>. De foreslår etablering av en norsk teratologiinformasjonstjeneste (TIS). Fordelene med en slik tjeneste er

muligheten til å endre misoppfatninger rundt urealistiske høye risikooppfatninger og dermed forhindre terminering av et velfungerende svangerskap. I tillegg vil man få kunnskap som kan brukes til å veilede annet helsepersonell. Misdannelser som følge av eksponering for en teratogen substans vil også kunne hindres<sup>32</sup>.

### *ii: Oppslagsverk*

Tre oppslagsverk ansees som spesielt verdifulle, men er ikke tilgjengelig for helsepersonell flest.

Christof Schaefer og medarbeidere har skrevet "*Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment*", et annet oppslagsverk som presenterer oppdatert legemiddelinformasjon under graviditet og amming. Hvert legemiddel er omtalt med hensyn til bivirkninger, generell påvirkning på organsystemet hos embryoet/foster og potensiell toksisitet. Boken gir informasjon rundt behandling under svangerskapet/ammeperioden og eventuelle tiltak som bør tas dersom det fattes mistanke om fosterskade ved eksponering av bestemte legemiddelsubstanser.

Gerald G. Briggs bok "*Drugs in pregnancy and lactation*" er et oppslagsverk for mer enn 1000 legemiddelsubstanser som kan bli brukt under graviditet eller amming. Anbefalingene skal hjelpe til med å tyde data fra både human- og dyrestudier slik at man enklere kan foreta en risikovurdering for eventuelle skadelige effekter på fosteret. Klassifiseringssystemet fra FDA er også inkludert.

Et annet internasjonalt oppslagsverk for amming er Thomas W. Hale's bok "*Medication and Mother's Milk*"<sup>33</sup>. Her finner man informasjon for 814 legemidler, urter, vitaminer og vaksiner. For hvert legemiddel finnes en beskrivelse av bruk, anbefalinger, hva som finnes av dokumentasjon, overgang i morsmelk, konsentrasjon i morsmelk samt andre parametere som er av betydning for amming.

### *iii. Internasjonale klassifiseringssystemer*

I en rekke land er det opprettet klassifiseringssystemer for risikovurdering av fosterskader for en rekke legemiddelsubstanser. Disse skal hjelpe leger med å tolke risikoen for teratogene effekter av ulike substanser. Systemene plasserer legemiddelsubstansene i ulike kategorier avhengig av risiko.

Det første klassifiseringssystemet kom i 1978 fra Sverige. Utgiver var FASS som bla gir informasjon rundt potensielle risikoer for legemiddelbruk i svangerskapet. Det svenske systemet består av fire kategorier (A, B, C og D) med tilhørende underkategorier for gruppe B. United States Food and Drug Administration (FDA) introduserte i 1979 et tilsvarende klassifiseringssystem for risikovurdering ved eksponering av legemiddelsubstanser i svangerskapet. Kategoriene er A, B, C, D og X. Kategori X er for legemiddelsubstanser som har vist seg å ha teratogen effekt. I 1989 opprettet Australia sitt eget klassifiseringssystem. Kategoriene strekker seg fra A til X med subgrupper for kategori B<sup>34</sup>.

En Italiensk studie fra 2000 undersøkte hvorvidt bestemte legemiddelsubstanser falt inn under samme kategori hos de tre ovennevnte klassifiseringssystemene<sup>35</sup>. Resultatene viste at kun 61 (26 %) av 236 legemidler befant seg i samme kategori. Konklusjonen av studien viste at slik spredning i klassifiseringssystemet kan være opphav til forvirring ved risikovurderinger.

### **1.5.3 Internett**

Gravide og ammende kvinner benytter seg ofte av internett for å finne informasjon på spørsmål de lurer på rundt svangerskap og amming. På nettet finnes det et hav av informasjon på området, men det er viktig å være klar over at kvaliteten er varierende. Et søk på Google.no i 2009 med nøkkelordene ”gravide og helse” ga 588.000 treff. Tilsvarende ble gjort for ”gravide og legemidler” der antall treff var 48.600 og ”gravide og antibiotika” med 75.900 treff. Dette illustrerer omfanget av tilgjengelig informasjon på internett. I 2004 ble det i Sverige gjort en undersøkelse der formålet med studien var å undersøke om gravide brukte internett for å finne informasjon, om de synes informasjonen de fant var pålitelig og om de drøftet informasjonen med jordmor på svangerskapskontrollene<sup>36</sup>. Antall deltagere var 182 kvinner der 90,0 % av dem hadde tilgang til internett og 84,0 % av dem igjen, brukte tilgangen for å hente informasjon rundt graviditet, fødsel og barseltid. Det som fanget størst interesse blant kvinnene var fosterutvikling og fødselens stadier. På spørsmål rundt troverdighet var de viktigste kriteriene at det forelå referanser og at informasjonen stemte med andre kilder. Undersøkelsen viste at det var de færreste som diskuterte sine funn på internett med jordmor, men at det derimot var temaer tatt opp hos jordmor de søkte etter på internett. Konklusjonen av studien var at helsepersonell som arbeider i svangerskapsomsorgen skal kunne være i stand til å gi kvinner råd om nettbasert informasjon av god kvalitet.

Det finnes en rekke norske internettsider for gravide og ammende. En god del av disse nettsidene er ikke kontrollert av helsepersonell og det er derfor vanskelig å avgjøre om informasjonen som fremkommer er basert på faglige kunnskapsvurderinger.

Barnimagen.com er den klart mest brukte nettsiden med sine 65.000 medlemmer pr 2009<sup>37</sup>.

På det meste er det mellom 500-700 brukere inne samtidig. Nettsiden opplyser i sine brukervilkår at de ikke står ansvarlige for verken kvalitet eller tilgjengelighet. Alle råd man tilegner seg gjennom nettstedet er man altså selv ansvarlige for.

#### *Oversikt over eksempler på aktuelle norske nettsider for gravide og ammende*

Amathea	<a href="http://www.amathea.no/">http://www.amathea.no/</a>
Babyverden	<a href="http://www.babyverden.no/">http://www.babyverden.no/</a>
BarniMagen	<a href="http://www.barnimagen.com/">http://www.barnimagen.com/</a>
DoktorOnline	<a href="http://www.doktoronline.no/section/children/">http://www.doktoronline.no/section/children/</a>
D'nytter	<a href="http://home.no.net/dnytter/">http://home.no.net/dnytter/</a>
Fødsel i Fokus	<a href="http://www.fodsel-i-fokus.org">http://www.fodsel-i-fokus.org</a>
KlukkKlukk	<a href="http://www.mamut.com/homepages/">http://www.mamut.com/homepages/</a>
Lommelegen	<a href="http://www.lommelegen.no/gravid/">http://www.lommelegen.no/gravid/</a>
Mammanettet	<a href="http://www.mammanettet.com/">http://www.mammanettet.com/</a>
Mens vi venter	<a href="http://krakle.com/ventenett/">http://krakle.com/ventenett/</a>
Nettbaby - norge	<a href="http://www.nettbaby.net/">http://www.nettbaby.net/</a>
Snart gravid	<a href="http://www.snartgravid.com/">http://www.snartgravid.com/</a>
Snart mamma	<a href="http://www.snartmamma.com/plassen/">http://www.snartmamma.com/plassen/</a>
Sol: gravid	<a href="http://www.sol.no/helse/gravid/?referer=kv">http://www.sol.no/helse/gravid/?referer=kv</a>
Svanger.no	<a href="http://www.svanger.no">http://www.svanger.no</a>

#### *Produsentnøytrale nettsider*

##### *i. For helsepersonell*

Norsk legemiddelhåndbok online er i likhet med papirutgaven en terapistett informasjonstjeneste for helsepersonell der legemidler er behandlingsalternativet. Nettsiden inneholder det samme som boken, men blir oftere oppdatert<sup>38</sup>.

JANUSINFO er en svensk produsentuavhengig nettside for legemiddelinformasjon som er beregnet for helsepersonell. Det er de svenske myndighetene som er ansvarlige for nettsiden. Deres mål er å kunne bidra til evidensbasert og kostnadseffektiv legemiddelbehandling. Nettsiden har en egen del som omhandler problemstillinger rundt legemidler og fosterskader. Formålet er å kunne veilede både leger, jordmødre og gravide kvinner rundt risikobedømming ved legemiddeleksponering i svangerskapet. Det informeres stort sett om effekter på foster i første trimester<sup>39</sup>. JANUSINFO har også en egen side om amming og legemidler. Her finner man en oversikt over ulike legemiddelsubstanser. Hensikten er å kunne bidra til riktig

legemiddelbruk i ammeperioden. Ved å klikke på en spesifikk substans får man frem informasjon rundt bruk av legemidlet ved amming. Frem kommer preparatnavn, anbefalinger, oversikt over dokumentasjon som foreligger samt henvisning til referanser.

## *ii. For allmennheten*

Nettstedet Lommelegen.no er utviklet av norske leger. Denne tjenesten har som hovedformål å gi veiledning, opplysning og informasjon til allmennheten. Lommelegen tilbyr en svartjeneste der man kan stille helserelaterte spørsmål og få svar fra om lag 30 erfarne fagpersoner, ofte spesialister. Dette gjelder blant annet for gravide og ammende. Tjenesten koster 195 kroner for spørsmål om helse, sykdom og samliv. I tillegg har nettstedet diskusjonsforum, aktuelle sykdom - og helserelaterte artikler, helsebokhandel og helseguide. Lommelegen samarbeider tett med en rekke firmaer og organisasjoner. De informerer imidlertid at dette ikke skal ha noen påvirkningskraft i forhold til det medisinskfaglige innholdet. Det er verdt å merke seg at nettsiden dessuten inneholder en rekke annonser<sup>40</sup>.

SafeFetus.com er en britisk produsentnøytral nettside som tilbyr informasjon og veiledning rundt bruk av visse legemiddelsubstanser i svangerskapet eller i ammeperioden. Målgruppen for denne informasjonstjenesten er gravide kvinner samt leger, farmasøyter og annet helsepersonell. All informasjon er vurdert av faglig kvalifiserte personer og baserer sine svar på dokumenterte og respekterte kilder<sup>41</sup>.

LactMed er en database som inneholder legemiddelsubstanser relevante for ammende kvinner. Amerikanske myndigheter er ansvarlig for denne nettsiden. Her kan man finne informasjon rundt mulige effekter på brystnærte barn. De bidrar dessuten med forslag til alternative legemidler<sup>42</sup>.

## **2. HENSIKT**

Hensikten med oppgaven er todelt:

### **Del 1: Spørreundersøkelse**

Hensikten med spørreundersøkelsen er å undersøke kvinners risikooppfatning ved bruk av antibiotika i svangerskap og ammeperiode, hvordan de oppfatter informasjonen i pakningsvedlegg og hvilke holdninger de har til legemidler.

Følgende problemstillinger blir vurdert:

1. Hvordan scorer gravide og spedbarnsmødre risiko for fosterskader etter bruk av legemidler, naturmidler, rusmidler, matvarer, husholdningskemikalier og røntgenstråling?
2. Hvilke kilder bruker kvinnene for å finne informasjon om legemidler i svangerskap og ammeperiode og hvilke konsekvenser har det når kildene ikke samsvarer?
3. Hvordan vurderer gravide og spedbarnsmødre pakningsvedlegg for Weifapenin®?
4. Hvilke holdninger har gravide og spedbarnsmødre til legemidler generelt og i svangerskapet?

### **Del 2: Litteraturgjennomgang**

Hensikten med litteraturgjennomgangen er å vurdere dokumentasjonsgrunnlaget for utvalgte antibiotika som finnes på markedet i Norge pr 2009 og vurdere i hvilken grad legemidlet øker risikoen for uheldige utfall i svangerskapet og uheldige effekter for brystnærte barn i ammeperioden.

### 3. MATERIALE OG METODE

#### 3.1 SPØRREUNDERSØKELSEN

##### 3.1.1 Studiedesign

Deskriptiv farmakoepidemiologisk studie.

##### 3.1.2 Materiale

Datagrunnlaget er besvarelser av spørreskjema fra 101 gravide og spedbarnsmødre utdelt ved Vestre Aker helsestasjon og Frogner helsestasjon i Oslo i perioden september 2008 til mai 2009.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gravide uansett svangerskapsuke</li><li>• Mødre med barn opptil 4 år</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mødre med barn over 4 år</li><li>• Kvinner som ikke behersket norsk</li></ul>

##### 3.1.3 Metode ved spørreundersøkelsen

Undersøkelsen ble utført ved hjelp av et strukturert spørreskjema. Spørreskjema var anonymt, men ble nummerert for å kunne spores etter registrering i databasen. Utfylling av skjema tok ca 10 min. Spørreskjema ble utdelt i åpen veietime ved Vestre Aker helsestasjon og Frogner helsestasjon i Oslo. Brukerne av denne tjenesten er foreldre som har nyfødte i alderen 0-6 uker. Ved Frogner helsestasjon har de i tillegg tilsvarende tilbud til spedbarn 2 måneder og oppover. Jeg fikk anledning til å spørre mødrene om de var interessert i å delta i studien såfremt de ikke var opptatt med veiing/måling, amming osv. Det ble informert om studien til hver enkelt kvinne og antall deltagere ble registrert. Det ble også registrert hvor mange som takket nei til å delta i studien. Kvinnene fikk anledning til å ta med seg spørreskjema hjem for siden å poste det i vedlagt frankert konvolutt. Det var også et samarbeid med jordmor ved Vestre Aker helsestasjon som delte ut spørreskjema ved svangerskapskontroller. Jordmor var på forhånd godt informert om studien og var derfor kompetent til å gi den informasjonen som var nødvendig for deltagerne.

### 3.1.4 Etisk godkjenning

Spørreundersøkelsen er vurdert og godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Det ble understreket at undersøkelsen var anonym.

Alle data ble oppbevart og behandlet anonymt.

### 3.1.5 Utvikling av spørreskjema

Samme spørreskjema ble brukt av to masterstudenter med fokus på hver sin legemiddelgruppe. Jeg selv skulle fokusere på antibiotika, mens den andre studenten skulle fokusere på psykofarmaka og smertestillende.

Spørreskjema inneholdt totalt 6 hoveddeler (vedlegg 1);

#### 1. Sosiodemografiske og livsstilsvariable

Følgende variable ble inkludert i undersøkelsen:

<i>Type kvinne:</i>	klassifisert som enten gravid eller spedbarnsmor. Spedbarnsmødre ble også klassifisert etter ammestatus (fullamming, delvis amming, ammer ikke).
<i>Alder:</i>	brukt som kontinuerlig variabel.
<i>Sivilstatus:</i>	klassifisert som gift, samboer, singel eller annet.
<i>Utdanning:</i>	klassifisert som 9-årig grunnskole, 3-årig videregående skole, høyskole, universitet eller annet.
<i>Arbeidssituasjon:</i>	klassifisert som helsepersonell eller annet.
<i>Kvinnens morsmål:</i>	klassifisert som norsk, annet vestlig morsmål eller annet ikke-vestlig morsmål.
<i>Paritet:</i>	klassifisert som 0, 1, 2 eller flere barn fra før.
<i>Røykevaner:</i>	klassifisert som ja, fast/ ja, av og til/ nei, før svangerskapet og ja, ca like mye/ja, men mindre/ nei/ i svangerskapet.
<i>Alkoholvaner:</i>	klassifisert som ja/nei/husker ikke før og i svangerskapet. I tillegg ble det klassifisert etter inntak både før og i svangerskapet (mer enn 1-2 glass alkohol i uken/1-2 glass alkohol i uken/1-2 glass alkohol i måneden/1-2 glass alkohol i svangerskapet/husker ikke).



## 2. Måling av risiko

Kvinnene brukte en VAS-skala ("Visual analoge scale") for å tallfeste risikoen for 17 forskjellige stoffer. VAS-skalaen er en 10 cm lang linje hvor 0 tilsvarte ingen risiko for fosteret og hvor 10 tilsvarte risiko i 100 % av tilfellene (Crichton 2001).

I denne studien fanges "baseline" risiko opp ved å be kvinnen anslå hvor mange barn som fødes med en fosterskade blant 100 normalt friske gravide i sunne omgivelser. I en normalbefolkning ligger sannsynligheten for en medfødt fosterskade på mellom 1-5 % av levendefødte barn (Medisinsk fødselsregister 2005).

Stoffene kvinnene vurderte var:

### *Legemidler:*

1. Reseptfrie smertestillende
2. Penicilliner
3. Sovemedisin/beroligende
4. Legemidler mot depresjon
5. Talidomid
6. Reseptfrie legemidler mot halsbrann og sure oppstøt
7. Reseptfrie legemidler mot kvalme

### *Naturmidler:*

8. Naturmidler

### *Matvarer:*

9. Muggost
10. Rakfisk
11. Egg

### *Rusmidler:*

12. Alkohol ved befruktningstidspunkt
13. Alkohol i 1. trimester
14. Nikotin

*Andre typer eksponering:*

15. Røntgen ved tannlegebesøk
16. Husholdningskjemikalier
17. Hårfargingsprodukter

Det er flere grunner til valget av de syv legemiddelgruppene. Det var ønskelig å ha med legemidler som både var kjent og mye brukt samt legemidler som potensielt kan være fosterskadelig (talidomid). Det ble også tatt med spørsmål om andre stoffer som vi antok gravide og spedbarnsmødre overestimerer faren ved å innta i svangerskapet. Noen stoffer/matvarer (eks hårfrageprodukter/egg) tok vi med for å inkludere substanser som ikke utgjør en risiko for fosteret.

3. Vurdering av preparatomtaler

Denne masteroppgaven inkluderte vurdering av preparatomtalen til Weifapenin®.

**Weifapenin® ANTIBIOTIKA**

*Graviditet og amming:*

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Weifapenin går over til fosteret, men det er ingen kjent risiko ved bruk under graviditet.

Rådfør deg likevel med lege før bruk av Weifapenin under graviditet.

Weifapenin går over i morsmelk, men virkning på barn som ammes er ikke sannsynlig.

Deltagerne vurderte teksten etter fire punkter:

- En VAS-scoring på sikkerhet i svangerskapet hvor 0 tilsvarte ingen risiko for fosteret og hvor 10 tilsvarte risiko i 100 % av tilfellene
- En VAS-scoring på sikkerhet i ammeperioden hvor 0 tilsvarte ingen skadelige utfall for diebarnet og hvor 10 tilsvarte alltid skadelige utfall for diebarnet.
- En inndeling på hvor tydelig teksten var (svært klart og tydelig/ganske klart og tydelig/noe uklart og utydelig/svært uklart og utydelig)
- Om kvinnene ville brukt legemidlet hvis legen anbefalt det (ja/nei/vet ikke) med begrunnelse om svaret.

#### 4. Informasjon

*Informasjon*, klassifisert som behov (ja/nei), type informasjonskilde (familie/venner, lege, apotek, felleskatalogen/pakningsvedlegg, internett, jordmor, helsekost og annet), samsvar mellom kilder (ja/nei), konsekvensene av informasjonsspråk (ingenting, ble engstelig, valgt ikke å bruke legemidlet, oppsøkte ny kilde, valgte stole på én kilde).

#### 5. Bruk av legemidler i svangerskapet

*Bruk av legemidler i svangerskapet*, klassifisert som ja/nei, type legemiddel. I tillegg ble det spurt om kvinnen hadde unnlatt å ta et legemiddel fordi hun var gravid (ja/nei/husker ikke, navn på legemiddel).

#### 6. Holdninger til legemidler

Vurdering av kvinnes holdninger til legemidler ble gjort ved å be dem ta stilling til 18 påstander. Syv av dem (pkt 20) var generelle påstander som ble oversatt av Horn og kollegaers validerte spørreskjema "Questionnaire about medicines" (Horn 1999a). Elleve påstander (pkt 21) spesielt rettet mot gravide og spedbarnsmødre ble utarbeidet for studien. Enkelte av disse påstandene (9, 10 og 11 om naturmidler til gravide) har blitt brukt i tidligere studier (Bayne 2005).

Punkt 20:

1	Leger forskriver for mange legemidler
2	Jeg mener all legemiddelbruk er skadelig
3	De fleste legemidler er vanedannende
4	Naturmidler er tryggere enn legemidler
5	Alle legemidler er giftige
6	Leger stoler for mye på legemidler
7	Hvis leger hadde bedre tid med pasienter, så ville de forskrive færre legemidler

Punkt 21:

1	Jeg mener all legemiddelbruk er skadelig for fosteret
2	Selv om jeg er syk og kunne fått legemidler, mener jeg det er bedre for fosteret at jeg ikke behandles med legemidler
5	Jeg har en høyere terskel for å ta legemidler nå når jeg er gravid enn det jeg hadde før
6	Takket være legemiddelbehandling under svangerskapet, reddes mange fosteret årlig
7	Dersom jeg er syk og kan få legemidler, mener jeg det er bedre for fosteret at jeg blir behandlet med legemidler enn at jeg går ubehandlet

8	Leger forskriver for mange legemidler til gravide
9	Urtemedisiner kan generelt brukes av gravide
10	Gravide bør heller bruke urtemedisiner enn vanlige legemidler
11	Gravide bør ikke bruke noen urtemedisiner uten at legen har sagt at det er greit

### **3.1.6 Databearbeidelse**

Databearbeidelsen ble gjort med Statistical Package for Sosial Sciences (SPSS) versjon 16.0

### **3.1.7 Statistikk**

Dataene er hovedsakelig deskriptivt beskrevet.

Gjennomsnittet, medianen og standardavviket ble kalkulert for risikooppfatning til hver enkelt substans. Kji-kvadrattesten ble brukt for å studere sammenhengen mellom to variable.

Students's to-sidige t-test ble brukt for å sammenligne gjennomsnittet mellom to grupper.

Signifikansnivået ble satt til 0,05.

## 3.2 LITTERATURGJENNOMGANG

### 3.2.1 Valg av antibiotika

Valg av antibiotika som oppgaven skulle omhandle ble gjort på bakgrunn av søk i reseptregisteret over de mest brukte antibiotika i Norge i 2006 innenfor ATC-gruppe J01-Antiinfektiva til systemisk bruk. Det ble i tillegg inkludert fire legemiddelgrupper med andre ATC-koder: Linkosamider G01AA, antiinfektiva S01AA, protozomidler P01AB og antibiotika til utvortes bruk D06AA/AX. Totalt antall virkestoff var 29. Se box 1.

*Box 1. Oversikt over de utvalgte antibiotika*

Legemiddelgruppe	Virkestoff	ATC-kode	Nr*
Beta-laktamantibakterielle midler, Penicilliner	Fenoksymetylpenicillin	J01CE02	1
	Pivmecillinam	J01CA08	4
	Amoxicillin	J01CA04	6
	Dikloxacillin	J01CF01	9
	Kloksacillin	J01CF02	26
Makrolider	Erytromycin	J01FA01	3
	Azitromycin	J01FA10	8
	Klaritromycin	J01FA09	11
	Spiramycin	J01FA02	25
Tetracykliner	Doksycyklin	J01AA02	5
	Tetracyklin	J01AA07	18
	Lymecyklin	J01AA04	21
	Oksytetracyklin	J01AA06	23
Sulfonamider og trimetoprim	Trimetoprim	J01EA01	7
	Sulfametoxazol og trimetoprim	J01EE01	15
Kinoloner	Ciprofloxacin	J01MA02	13
	Ofloxacillin	J01MA01	27
Linkosamider	Klindamycin	J01FF01	14
		G01AA10	20
Nitrofuranderivater	Nitrofurantoin	J01XE01	16

Første generasjons cefalosporiner	Cefalexin	J01DB01	17
Andre antibakterielle midler	Metenamin	J01XX05	19
Antiinfektiva	Kloramfenikol	S01AA01	2
Protozomidler	Metronidazol	P01AB01	12
Antibiotika til utvortes bruk	Oxytetracyklin	D06AA03	28
	Fucidinsyre	D06AX01	10
	Bacitracin	D06AX05	29

\*= Nummering av virkestoff ifht antall brukere i Norge 2006. (Synkende rekkefølge).

### 3.2.2 Metode for litteraturgjennomgang

For å finne relevante studier som omhandlet eksponering av de utvalgte antibiotika i svangerskap og ammeperiode ble det søkt i databasene Pubmed og Medline for tidsperioden 1950-2009. Målet med søket var å finne studier med fokus på risiko for medfødte misdannelser, andre uheldige svangerskapsutfall (eks spontanabort, prematuritet) eller påvirkning av det brystnærte barn. Dyrestudier ble gjennomgått og omtalt i oppsummeringen. For å begrense søket ble søketreffene manuelt gjennomlest. I tillegg ble referanselister i aktuelle oppslagsverk gjennomgått. Kasuistikker ble ekskludert fordi man vanskelig kan skille om det er legemidlet, selve indikasjonen eller annen sykdom som forårsaker utfallet. Studier der effekten av antibiotika i svangerskapet var hovedfokus ble også ekskludert.

Studier som gjaldt ammeperioden ble vurdert og omtalt under ”studier”.

Søkeordene som typisk ble brukt var:

Svangerskap	Ammeperiode
Virkestoffet (engelsk) pregnancy, outcome, fetus, child, teratogenicity, safety, malformation, birth defect, congenital malformation	Virkestoff (engelsk) breastfeeding, breastmilk, mother's milk outcome, child, neonates, adverse effects

Søkeordene ble brukt alene eller i kombinasjon med andre. Studier publisert på et annet språk enn norsk eller engelsk ble ekskludert. Det ble ikke satt noen avgrensninger på søket utover dette.

### **3.2.3 Oppbygging av tabeller**

For hvert av virkestoffene i legemiddelgruppene ble det foretatt søk i databasene Pubmed og Medline. Studiene ble lest og vurdert ut ifra relevansen og kvaliteten. Det ble utarbeidet tabeller for å få en kortfattet oversikt over studiene. Tabellene fikk følgende inndeling:

- Referanse (forfatter, dato for publisasjon)
- Land
- Studieperiode
- Studiedesign (eks. kohort, kasus-kontroll)
- Studiepopulasjon (eks. gravide, mødre, spedbarn)
- Eksponering (eks. virkestoff, tidspunkt, graviditet, varighet)
- Parametre undersøkt (eks. medfødte misdannelser)
- Eventuelle subanalyser for spesifikke typer misdannelser
- Resultater

For å kunne vurdere en påvirkning av det brystnærte barn ved eksponering for et av de utvalgte antibiotika ble det laget tabeller som beskrev konsentrasjonsovergang i morsmelk og melk/plasma-ratio dersom informasjon var tilgjengelig.

### **3.2.4 Klassifisering av antibiotika**

Det ble gjennomgått anbefalinger for hvert enkelt virkestoff i syv velkjente nasjonale og internasjonale oppslagsverk. Følgende kilder ble brukt:

1. United States FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories
2. ADEC Pregnancy Categories (Australia)
3. FASS (Sverige)
4. Felleskatalogen 2008
5. RELIS
6. Norsk legemiddelhåndbok 2007
7. Schaefer C. "Drugs during pregnancy and lactation."

Anbefalingene er oppsummert i tabeller for hvert enkelt virkestoff både for svangerskap og ammeperiode.

For forklaringer av klassifiseringssystemene til de ulike oppslagsverk, se vedlegg 2-6.



## 4. RESULTATER

### 4.1 SPØRREUNDERSØKELSEN

I løpet av studieperioden ble det utdelt totalt 211 spørreskjema hvorav 101 skjema ble returnert og registrert i databasen (svarprosent 49,0).

De sosiodemografiske variablene er presentert i tabell 1. Tall fra medisinsk fødselsregister 2004 – 2006 viser at kvinnene i studien skiller seg lite fra den generelle befolkningen hva gjelder alder (gj.snitt alder 30 år), sivilstatus (94,0 % gift/samboer), paritet (42,0 % førstegangsfødende) og røykevaner i svangerskapet (8,5 % ved svangerskapets slutt). Andel kvinner med helsefaglig bakgrunn var 15,0 %<sup>43</sup>.

**Tabell 1** Sosiodemografiske variabler (n=101)

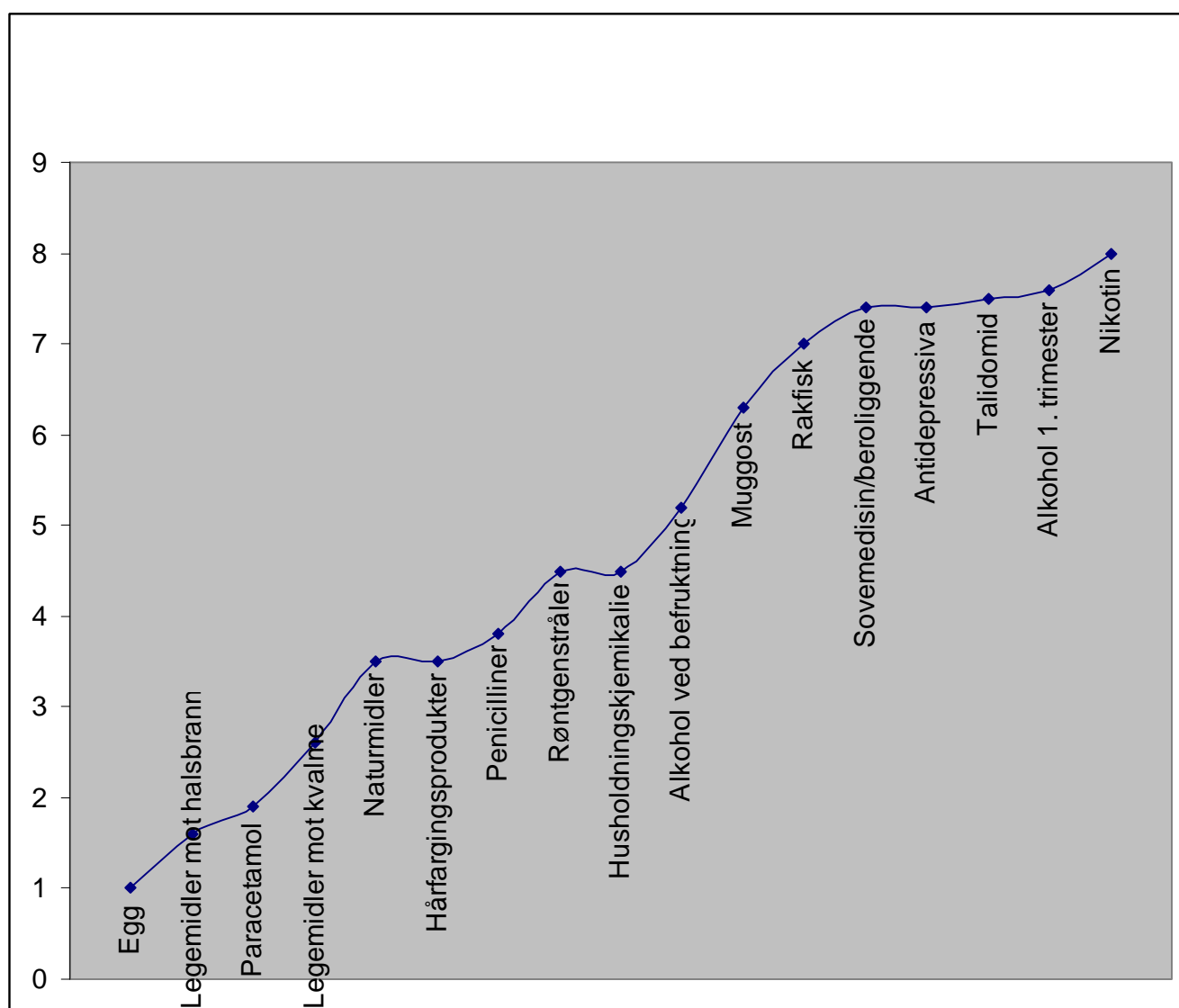
Variabler	Antall (%)
<b>Kvinnens status</b>	
Gravid	16 (20,5)
Spedbarnsmor	62 (79,5)
<b>Alder (år)</b>	
Median	32
Range	23 - 46
<b>Sivilstand</b>	
Gift/Samboer	97 (96,0)
Annet	4 (4,0)
<b>Paritet</b>	
Ingen barn fra før	50 (62,5)
Et eller flere barn fra før	30 (37,5)
<b>Utdannelse</b>	
3-årig videregående skole	5 (5,0)
Høyskole	33 (32,7)
Universitet	59 (58,4)
Annen utdanning	4 (4,0)
<b>Arbeidssituasjon</b>	
Student	5 (5,0)
Hjemmeværende	2 (2,0)
Helsefaglig arbeide	15 (14,9)
Annet lønnet arbeid	77 (76,2)
Annet	2 (2,0)
<b>Røykevaner i svangerskapet</b>	
Nei	97 (96,0)
Ja, men mindre enn tidligere	4 (4,0)
Ja, det samme som tidligere	0 (0,0)

### Alkoholvaner etter kjent graviditet

Nei	82 (81,2)
Ja	19 (18,8)

#### 4.1.1 Risikooppfatning

Totalt 73 kvinner (72,3 %) estimerte korrekt at den generelle risikoen for medfødte misdannelser er  $\leq 5\%$ . Kun 28 kvinner (27,7 %) antok at risikoen var  $\geq 5,0\%$ , men ingen antok en generell risiko over 10,0 %. Risikooppfatningen var høyest ( $> 7$  på VAS-skala) for nikotin, alkohol i 1. trimester, talidomid og antidepressiva (Fig. 3.1)



**Figur 3.1** Gjennomsnittlig risikoscore med 95 % konfidensintervall for hvert av de 17 legemidlene, matvarene og kjemikaliene etterspurt i spørreskjema angitt med numeriske verdier på en skala fra 0 (ingen risiko for fosterskader) til 10 (risiko for fosterskader i 100 % av tilfellene)

#### 4.1.2 Legemiddelbruk i svangerskapet

De fleste kvinnene (75,2 %) rapporterte om bruk av et eller flere legemidler i svangerskapet (tabell 2). De mest brukte legemidlene var paracetamol, penicilliner, naturlegemidler og legemidler mot kvalme. Noen kvinner (19,8 %) oppga dessuten bruk av andre legemidler som allergi/astmamedisiner, nesenspray ved forkjølelse og midler mot halsbrann/sure oppstøt. Likevel svarte over halvparten av kvinnene (59,4 %) at de bevisst hadde unnlatt å ta et legemiddel fordi de var gravid. Den hyppigste årsaksunnnlatelsen var frykt for fosterskader.

**Tabell 2** Legemiddelbruk i svangerskapet (n=101)

Legemiddel	Antall (%)
Bruk av et eller flere legemidler	76 (75,2)
Paracetamol	58 (57,4)
Penicilliner	13 (12,9)
Naturlegemidler	8 (7,9)
Legemidler mot kvalme	6 (5,9)
Andre legemidler	20 (19,8)

Kvinner som hadde brukt et spesifikt legemiddel i svangerskapet estimerte en lavere risiko for fosterskader enn kvinner som ikke hadde brukt legemidlet (tabell 3). Den største forskjellen i estimering av risiko var størst for penicilliner blant brukere og ikke-brukere og minst for naturlegemidler.

**Tabell 3** Sammenheng mellom risikooppfatning og spesifikk legemiddelbruk i svangerskapet

Legemiddel	Gj.snittlig verdi for risikooppfatning for de spesifikke legemidlene* i sammenheng med		Students T-test, p-verdi	Risikooppfatnings ratio for ikke-brukere/brukere
	ikke-brukere av det spesifikke legemidlet	brukere av det spesifikke legemidlet		
Paracetamol	2,5	1,5	< 0,05	1,6
Penicilliner	4,1	1,8	< 0,05	2,3
Legemidler mot kvalme	2,7	1,4	0,11	1,9
Naturmidler	3,6	3,5	0,91	1,1

\*Angitt med numeriske verdier på en skala fra 0 (ingen risiko for fosterskader) til 10 (risiko for fosterskader i 100 % av tilfellene)

#### 4.1.3 Tolkning av pakningsvedlegget til Weifapenin ®

Basert på kvinnenenes tolkning av pakningsvedlegget til Weifapenin ® ble det estimert en gjennomsnittlig risiko for fosterskader på 4,0 (VAS-skala) ved bruk av legemidlet i svangerskapet og 3,5 (VAS-skala) ved bruk i ammeperioden. 54 kvinner (53,5 %) opplevde teksten i pakningsvedlegget som noe uklar og utydelig. Likevel svarte 56,5 % og 60,3 % at de ville brukt Weifapenin ® dersom legen anbefalte det i hhv svangerskap og ammeperiode. De viktigste årsakene til dette var tillit til legens anbefaling. Av de kvinnene som ikke ville brukt legemidlet svarte > 70,0 % at teksten i pakningsvedlegget gjorde dem utrygge slik at de ikke stolte på legens anbefaling.

#### 4.1.4 Kvinnenenes bruk av informasjonskilder

Til sammen hadde 63 kvinner (62,4 %) hatt behov for informasjon om legemiddelbruk i svangerskapet. Blant disse var legen den mest brukte informasjonskilden (46,5 %) (tabell 4). I tilfellene der flere kilder ble brukt (n=51) svarte totalt 80,0 % at informasjonskildene samsvarte. Av dem rapporterte 54,9 % at opplysningene var relativt like (ulik ordlyd, presisjon) og 25,5 % rapporterte at informasjonen var helt lik. I 20,0 % av tilfellene ble det funnet motstridende informasjon. Blant disse var de vanligste konsekvensene at kvinnene valgte ikke å bruke legemidlet (14,3 %), ble engstelig (3,2 %) eller ingen konsekvens (11,1 %).

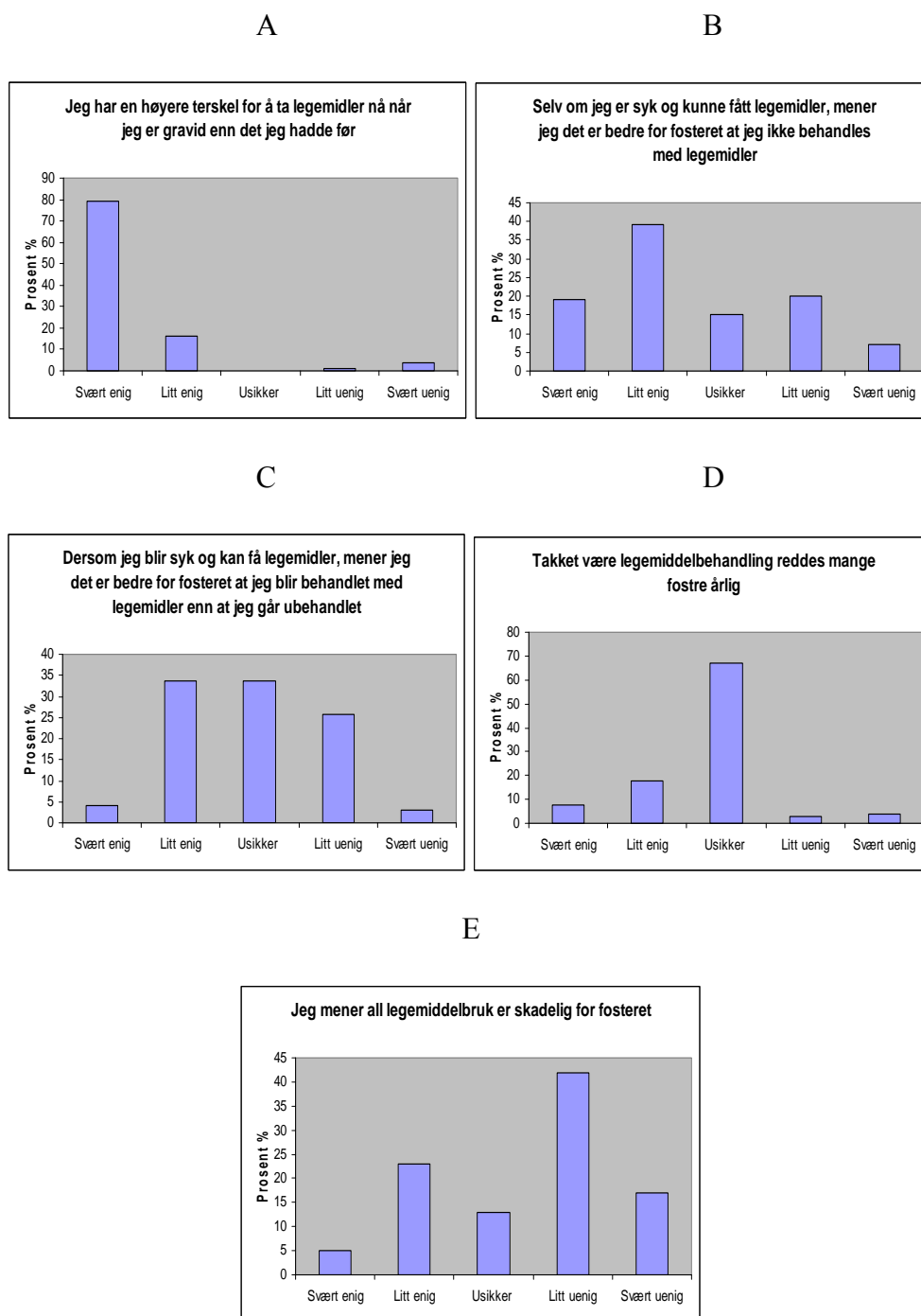
**Tabell 4** Kvinnenenes bruk av informasjonskilder for legemiddelbruk (n=101)

Informasjonkilde	Antall (%)
Lege	47 (46,5)
Apotek	26 (25,7)
Internett	24 (23,8)
Jormor	21 (20,8)
Familie/venner	21 (20,8)
Felleskatalogen/pakningsvedlegg	15 (14,9)
Helsekost	3 (3,0)
Annet	3 (3,0)

#### **4.1.5 Kvinnenes synspunkter på legemidler**

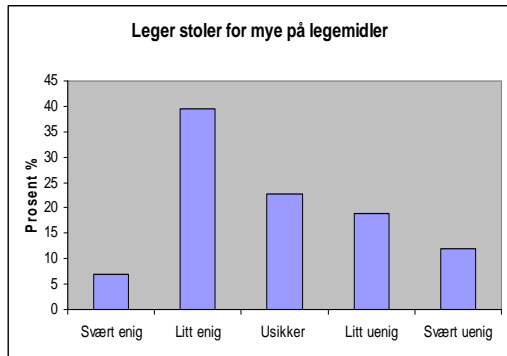
De fleste kvinnene (94,0 %) hadde en høyere terskel for å ta legemidler i svangerskapet (figur 2). Totalt 58 kvinner (58,0 %) antyder at det er bedre for fosteret at mor avstår fra legemiddelbehandling (figur 3.2B). Blant halvparten av kvinnene er det en generell oppfatning at leger stoler for mye på legemidler (figur 3.3A) og nærmere 80,0 % mener de ville forskrive færre dersom de hadde bedre tid med pasientene (figur 3.3C). Ved forskrivning av for mange legemidler til gravide er imidlertid 80,0 % av kvinnene usikre (figur 3.3D). Det knyttes en generell usikkerhet til bruk av urtemedisiner i svangerskapet (figur 3.4). Kun 16 kvinner (16,0 %) mener urtemedisiner generelt kan brukes av gravide (figur 3.4C) og 12 kvinner (11,9 %) mener urtemedisin bør brukes fremfor tradisjonelle legemidler (figur 3.4B).

**Figur 3.2** Legemiddelbruk i svangerskapet

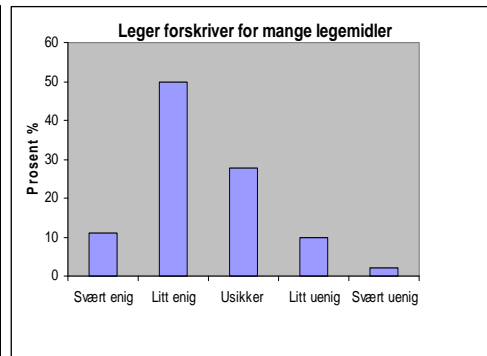


**Figur 3.3** Legers forskrivningspraksis

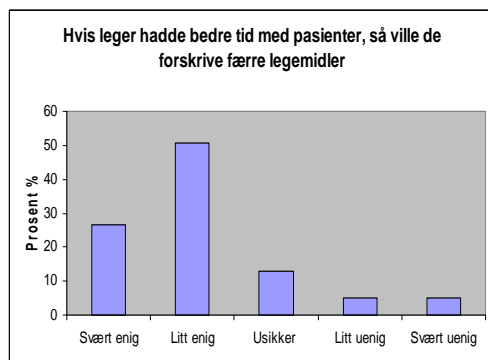
A



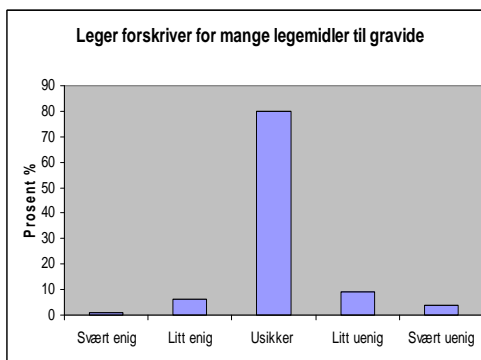
B



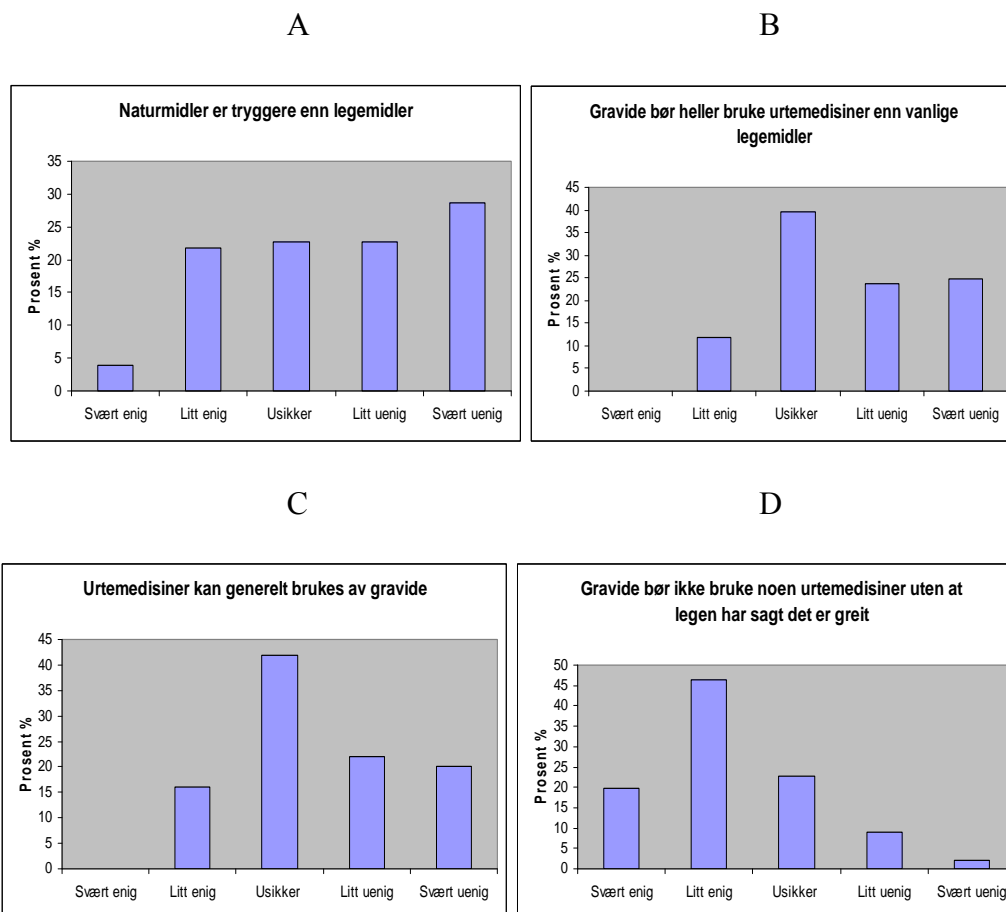
C



D



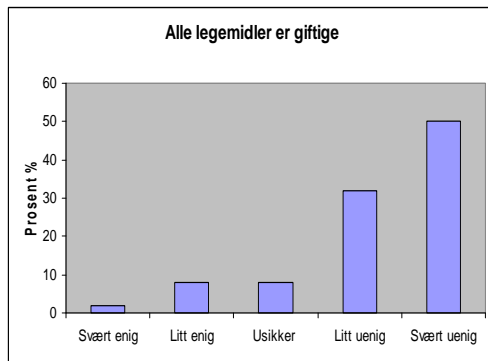
**Figur 3.4** Bruk av urtemedisin i svangerskapet



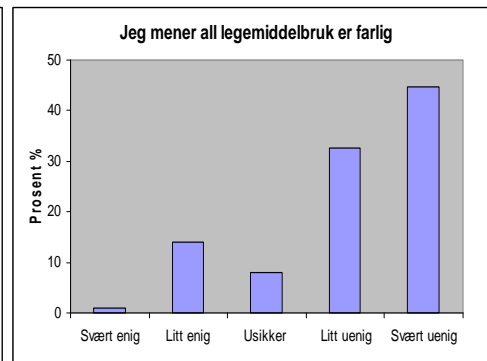


**Figur 3.5** Generelle holdninger

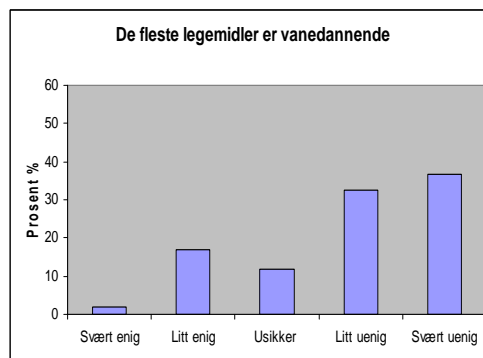
A



B



C



## **4.2 LITTERATURGJENNOMGANG**

### **4.2.1 Beta-laktamantibakterielle midler – svangerskap**

#### **4.2.1.1 Innledning**

Penicilliner er det den antibiotikagruppen som brukes mest av gravide<sup>44</sup>. Penicilliner tilhører gruppen betalaktam antibiotika som hemmer celleveggsyntesen og har baktericide egenskaper. Pattedyr har en annen oppbygning av celleveggen og man kan derfor konkludere med en relativ lav toksisitet for mennesker ved terapeutiske doser<sup>45</sup>. Dette gjelder også de gravide selv om kvinner får en endret farmakokinetikk i svangerskapet i form av lavere plasmakonsentrasjoner og økt eliminasjon. Penicilliner krysser placenta i lave konsentrasjoner og kan spores i fostervannet<sup>46</sup>.

#### **4.2.1.2 Studier**

For fenoksymetylpenicillin, pivmecillinam og amoxicillin er det funnet fem studier som undersøker risiko for fosterskader (tabell 1). For dikloksacillin og kloksacillin er det ikke funnet relevante studier. Det er stor forskjell på antall eksponerte, men felles for studiene er at de beskriver eksponeringstidspunkt i svangerskapet. Med unntak av én studie for fenoksymetylpenicillin (Czeizel 2000) mangler studiene beskrivelser om varighet av legemiddelbehandling eller dosering. Parametrene som er undersøkt er risiko for medfødte misdannelser. To studier (Dencker 2002, Czeizel 2000) har gjort subanalyser for spesifikke typer misdannelser.

Tabell 1. Epidemiologiske studier av penicilliner til gravide						
Referanse	Land (studieperiode)	Studie-design	Studiepopulasjon	Eksposering	Parametere undersøkt	Resultat
Nørgaard <sup>47</sup> 2008	Danmark  1997-2002	Kasus-kontroll	Data fra The County Hospital Discharge Registry, medisinsk fødselsregister og reseptregisteret.  Kasusgr: Kvinner med førstegangs spontanabort og ikke født tidligere. n= 1 599 Kontrollgr: Førstegangsfødende uten tidligere aborter. n= 15 990	<b>Pivmecillinam</b> Kasusgr: n= 5 Kontrollgr: n= 24  Til sammenligning: Sulfamethizole Kasusgr: n= 9 Kontrollgr: n= 62  Eksposering: Siste uke før innleggelse	Spontanabort	Risiko for spontanabort 1 uke før innleggelse: Pivmecillinam:OR 2.03 (0.77-5.33) Sulfamethizole:OR 1.53 (0.76-3.09)
Larsen <sup>48</sup> 2001	Danmark  1991-1996	Kohort	Data fra The County Hospital Discharge Registry, medisinsk fødselsregister og reseptregisteret.  Studiegr: Gravide med $\geq 1$ resept på pivmecillinam ila sv.skapet. n= 414 Kontrollgr: Gravide n= 7 472	<b>Pivmecillinam</b> n= 414  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. trimester (29 %) 2. -3. trimester (71 %)	Medfødte misdannelser Hyperglykemi For tidlig fødsel Lav fødselsvekt Lav Apgar score	Risiko for en eller flere misdannelser: OR 0.46 (0.11-1.86) Risiko for hyperglykemi hos nyfødte: OR 0.73 (0.18-3.00) Risiko for tidlig fødsel: OR 0.91 (0.60-1.40) Risiko for lav fødselsvekt OR 0.57 (0.23-1.41) Risiko for lav Apgar score: OR 2.32 (0.30-18.16)
Dencker <sup>49</sup> 2002	Danmark  1991-1998	Kohort	Data fra The County Hospital Discharge Registry og det danske reseptregisteret.  Kvinner med levende el. dødfødte spedbarn etter 28. gestasjonsuke. n= 35 950 Kontrollgr: Gravide uten reseptuttak. n= 9 263	<b>Fenoksymetylpenicillin</b> n= 1 886  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. trimester (35 %) 2. -3. trimester (65 %)	Medfødte misdannelser For tidlig fødsel Lav fødselsvekt  Subanalyser for 23 spesifikke typer misdannelser	Risiko for en eller flere misdannelser: OR 1.35 (0.59-3.08) Risiko for hjertemisdannelser: OR 1.74 (0.83-3.65) Risiko for tidlig fødsel: OR 0.83 (0.66-1.04) Risiko for lav fødselsvekt: OR 1.02 (0.71-1.47)

Tabell 1. Epidemiologiske studier av penicilliner til gravide						
Czeizel <sup>50</sup> 2000	Ungarn  1980- 1996	Kohort	Data fra Hungarian Congenital Abnormality Registry.  Kasusgr: Spebarn/foster med misdannelser. n= 22 865 Kontrollgr: Friske spedbarn. n= 38 151	<b>Fenoksymetylpenicillin</b> Kasusgr: n= 173 (0,8 %) Kontrollgr: n= 218 (0,6 %)  Inndelt etter eksponeringstidspkt: Kasusgr: 1. trimester (70,5 %) Kontrollgr: 1. trimester (68,3 %)	Medfødte misdannelser  Subanalyser for 14 spesifikke typer misdannelser	Risiko for en eller flere misdannelser: OR 1.30 (1.10-1.60)
Jepsen <sup>51</sup> 2002	Danmark  1991- 2000	Kasus-kontroll	Data fra The North Jutland Pharmacological Epidemiological Prescription Database, danske fødselsregister og The County Hospital Discharge Registry.  Kasusgr: Gravide med $\geq 1$ reseptuttak. n= 401 Kontrollgr: Gravide uten reseptuttak de siste 3 måneder av sv.skapet. n= 10 237	<b>Amoxicillin</b> n= 401  Eksponeringstidspkt: 1. trimester (36,6 %)	Medfødte misdannelser Lav fødselsvekt For tidlig fødsel Spontanabort Perinatal død	Risiko for en eller flere misdannelser: OR 1.16 (0.54-2.50) Risiko for lav fødselsvekt: OR 0.63 (0.26-1.53) Risiko for tidlig fødsel: OR 0.77 (0.49-1.21) Risiko for spontanabort: OR 0.89 (0.66-1.18)

### Fenoksymetylpenicillin (FMP)

FMP passerer gjennom placenta relativt sakte trolig siden det har en høy vannløslighet og syreegenskaper. Resultater som foreligger antyder at fosteret oppnår ca 60 % av morens plasmakonsentrasjon. Dyrestudier er ikke funnet. Det er imidlertid to publiserte epidemiologiske studier av FMP med til sammen 2277 eksponerte pasienter<sup>48, 49</sup> (tabell 1). Ingen av studiene viste økt risiko for teratogene effekter ved bruk av FMP i svangerskapet. Det ble heller ikke funnet en sammenheng mellom eksponering for FMP og andre utfall som for tidlig fødsel og lav fødselsvekt.

### Pivmecillinam

Pivmecillinam passerer placenta og er et pivaloyl-konjugert prodrug som hydrolyseres raskt til aktivt mecillinam og pivaloylsyre. Den frigjorte pivaloylsyren konjugeres med karnitin før utskillelse og kroppens karnitinnivå senkes. I et normalt svangerskap minsker serumnivået av karnitin med ca. 50 %. Ytterligere legemiddelindusert karnitinundertrykking kan utgjøre en mulig risiko for normal fosterutvikling. Karnitin er en essensiell kofaktor i mitokondriemetabolismen ved å frakte de lange fettsyrene over mitokondriemembranen. Karnitin hjelper til med energiomstningen i hjerte- og muskelvev hvorav fettsyrer er en viktig energikilde. Et redusert karnitinnivå kan derfor påvirke fettsyreoksidasjonen og energiomsetningen. Fosteret har i utgangspunktet en begrenset kapasitet for fettsyreoksidasjon og avhenger således av mors karnitinnivå. Gjentatte korte behandlinger (7-10 dager med mindre enn en til to måneds mellomrom) og langvarig behandling (to måneder eller lenger) kan ved for lavt karnitinnivå gi muskelsvakheter og strukturelle kardiovaskulære endringer<sup>52</sup>.

Det er utført to human studier med til sammen 443 pasienter som er eksponert for pivmecillinam i svangerskapet<sup>47, 48</sup> (tabell 1). Studiene undersøker forskjellige parametre. Primærfokuset til Larsen 2001 er avvik i den normale fosterutviklingen som følge av et redusert karnitinnivå. Resultatene viste ingen økt risiko for strukturelle misdannelser eller andre utfall som for tidlig fødsel, lav fødselsvekt eller hypoglykemi; utfall som sees i sammenheng med et redusert karnitinnivå. Studien informerer imidlertid ikke om varighet av legemiddelbehandling eller dosering, noe som er viktig for å kunne vurdere en eventuell sammenheng. Studien utført av Nørgaard i 2008 viser en økt risiko for spontanabort. Risikoen er ikke signifikant forskjellig ( $p=0,64$ ) fra risikoen assosiert med sulfamethizole. Hypotesen rundt karnitinmangel er nevnt, men studien undersøker ingen parametre sett i sammenheng med dette. Opplysninger om varighet og dosering av legemiddelbehandling er ikke oppgitt.

Dyrestudier er ikke funnet.

#### Amoxicillin

Amoxicillin passerer over placenta og fosteret kan oppnå plasmakonsentrasjoner på ca 25-30 % i forhold til morens nivå. Reproduksjonsstudier utført i mus og rotter med doser opp i 10 ganger terapeutisk dose viste ingen skade på foster<sup>53</sup>. En studie fra Danmark i 2000 med 401 eksponerte pasienter viste heller ingen sammenheng mellom amoxicillin og fosterskader (tabell 1). Andre utfall som lav fødselsvekt, for tidlig fødsel og spontanabort ble undersøkt, uten spesielle funn. Foreløpig er det ingen andre relevante epidemiologiske data tilgjengelig.

#### Dikloxacillin

Dikloxacillin passerer over placenta. Fosteret oppnår likevel lave konsentrasjoner trolig grunnet en høy proteinbinding i mors plasma<sup>54,55</sup>.

Det er ikke funnet relevante epidemiologiske data.

Langtids dyrestudier eller relevante reproduksjonsstudier er ikke utført med dikloxacillin<sup>55</sup>.

#### Kloksacillin

Et dyreforsøk gjort på drektige kaniner med en dose på 100 mg/ kg viste ingen økt risiko for misdannelser hos avkom<sup>54</sup>.

Det er ikke funnet relevante epidemiologiske studier.

#### **4.2.1.3 Anbefalinger**

Internasjonale og nasjonale anbefalinger for bruk av betalaktamantibiotika i svangerskap er oppsummert i tabell 2. Selv om ordlyden er forskjellig er de ulike instansene relativt samstemte i sine anbefalinger.

Tabell 2. Anbefalinger for bruk av penicilliner under graviditet							
Virkestoff Penicilliner	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel handbook 2007	Schaefer C.
Fenoksymetyl penicillin	B	A	A	Liten risiko	Trygt å bruke	Kan betraktes som trygge	1,1,1
Pivmecillinam	-	-	A	Liten risiko for påvirkning av fosterets karnitin- nivå	Antar ikke fare for skade på foster ved en kur på opptil 10 dager	Kan betraktes som trygge	1,1,1
Amoxicillin	B	A	A	Liten risiko	Liten risiko for skadelige effekter	Kan betraktes som trygge	1,1,1
Dikloxacillin	B	B2	A	Ingen kjent risiko	Ingen dokumenter	Kan betraktes som trygge	1,1,1
Kloxacillin	B	-	A	Liten risiko	Ingen dokumenter	Kan betraktes som trygge	1,1,1

## 4.2.2 Beta-laktamantibakterielle penicilliner – ammeperioden

### 4.2.2.1 Studier

Penicilliner er førstevalg til ammende fordi overgangen til morsmelk er liten. Dikloxacillin og kloksacillin er førstevalg ved mastitt hos ammende.

De fleste studiene som er funnet ser på mors eksponering for penicilliner i sammenheng med hvilke konsentrasjoner som oppnås i morsmelk (tabell 3). M/P ratio av de fleste penicilliner er under én. Det brystnærte barnet får som regel mindre enn 1 % av mors vektjusterte dose<sup>55</sup>.

Det er sjelden beskrevet om dette har hatt noen effekter på det brystnærte barn. De teoretiske problemene knyttet til eksponering via morsmelk er påvirkning av tarmfloraen, allergi/sensibilisering og interferens med resultater ved dyrking av bakteriekultur. Generelt for penicilliner er overgangen til morsmelk såpass liten at man går ut ifra mengden i morsmelk ikke påvirker barnet i stor grad<sup>56</sup>.

For penicilliner er det funnet kun én studie som ser direkte på påvirkning av barnet ved eksponering for et penicillin. Denne studien gjaldt amoxicillin/klavulansyre, et kombinasjonspreparat som finnes ikke i Norge. Amoxicillin brukes av kvinnene i kontrollgruppen med begrunnelse om at substansen er trygg å bruke. Av de 40 eksponerte brystnærte barna i kontrollgruppen var det om to tilfeller av diaré og ett tilfelle av utslett<sup>57</sup>

Tabell 3. Overgang til morsmelk ved bruk av penicilliner		
Virkestoff	Overgang til morsmelk	Påvirkning av barnet
<b>Fenoksymetylpenicillin</b> <sup>58</sup> I.M dose 100 000 IU (n= 11)	Høyeste målte konsentrasjon (tidspkt ikke angitt): 0.6 U/ml Gj.snitt M/P: 0.13	Ingen påvirkning observert
<b>Pivmecillinam</b>	Opplysninger mangler	Opplysninger mangler
<b>Amoxicillin</b> 1g oral dose (n=6)	Høyeste målte konsentrasjon etter 4-5 t.: Gj.snitt 0.9 mμ/ml (0.68-1.3 mμ/ml) Gj.snitt M/P: 0.014 (1 t) 0.013 (2 t) 0.43 (3 t)	Ingen påvirkning observert
<b>Dikloxacillin</b> 250 mg oral dose (n= ikke oppgitt)	Målte konsentrasjoner: 0.1 mg/l (2 t) 0.3 mg/l (4 t)	Ingen påvirkning observert
<b>Kloksacillin</b> <sup>59</sup> 500 mg oral dose (n= ikke oppgitt)	Målte konsentrasjoner: 0 mg/l (1 t) 0.2 mg/l (2 t) 0.2-04 mg/l (6t)	Ingen påvirkning observert



#### 4.2.2.2 Anbefalinger

De internasjonale og nasjonale instansene er noe sprikende hva gjelder anbefalinger (tabell 4).

FDA er gjennomgående mer restriktive i sine anbefalinger i forhold til de andre. Det er enighet om mengde overgang til morsmelk, men FDA er mer klarttalende med hensyn til risiko for diaré og allergiske reaksjoner.

Tabell 4. Anbefalinger for bruk av penicilliner i ammeperioden							
Virkestoff Penicilliner	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel handbook 2007	Schaefer C.
Fenoksymetylpenicillin	Liten overgang Kan gi diaré, candida eller allergiske reaksjoner	-	II	Går i liten grad over. Liten sannsynlighet for skadelige effekter.	Trygt å bruke	1	1
Pivmecillinam	-	-	I	Går i liten grad over. Liten sannsynlighet for skadelige effekter.	Ingen dokumenter	1	1
Amoxicillin	Kan gå over i morsmelk og kan skade diebarnet	-	II	Går i liten grad over. Liten sannsynlighet for skadelige effekter.	Trygt å bruke	1	1
Dikloxacillin	Overgang i morsmelk. Vis forsiktighet. (Gjelder alle penicilliner)	-	III	Går i liten grad over. Forsiktighet bør utvises	-	1	1
Kloxacillin	Se dikloxacillin	-	II	Går i liten grad over. Liten sannsynlighet for skadelige effekter.	Liten overgang i morsmelk. Lite sannsynlig at barnet påvirkes. Observer for mulig innvirkning på munn og tarmflora	1	1

### **4.2.3 Makrolider - svangerskap**

#### **4.2.3.1 Innledning**

Makrolider kan ha både bakteriostatiske og baktericide egenskaper. Stoffene hindrer bakterienes proteinsyntese ved å binde seg til ribosomene og hemmer derved proteinsyntesen. I Norge finnes det fem markedsførte makrolider, der erytromycin har vært på markedet lengst. Det har inntil nylig vært anbefalt som et sikkert antibiotikum for gravide på lik linje med penicilliner. Dyredata viser imidlertid økt risiko for misdannelser og abort for de nyere legemidlene i samme gruppe (azitromycin og klaritromycin). I 2005 ble det publisert en studie som indikerte en økt sannsynlighet for hjertemisdannelser ved erytromycinbruk tidlig i svangerskapet. På bakgrunn av disse nye opplysningene valgte Legemiddelverket i 2005 å endre sine anbefalinger og ber leger være forsiktige med å gi erytromycin til gravide i de tre første månedene av svangerskapet<sup>60</sup>.

#### **4.2.3.2 Studier**

Det er funnet ti studier for bruk av makrolider i svangerskap sett i sammenheng med risikoen for utvikling av ulike typer misdannelser (tabell 5).

##### Erytromycin

Det er fire studier som ser på bruk av erytromycin i svangerskapet<sup>62, 63, 64, 65</sup> (tabell 5). Antall eksponerte pasienter varierer, men eksponeringstidspunkt er beskrevet for alle. Samtlige forfattere oppgir at det er innhentet detaljert informasjon om legemiddelbruken, men det fremgår ikke detaljer om varighet eller dosering. To av studiene (Louik 2002, Cooper 2002) fokuserer på utvikling av pylorusstenose hos barnet og har ikke sett på andre typer utfall. Studien fra Sverige (Källen 2005) har som hensikt å studere mors legemiddelbruk i assosiasjon med en økt risiko for hjertemisdannelser. Den siste studien (Czeizel 1999) undersøker oral erythromycinbruk og risikoen for utvikling av en eller flere typer medfødte misdannelser. Det er gjort en subanalyse for ti spesifikke typer misdannelser.

##### Klaritromycin

For klaritromycin er det funnet tre studier<sup>66, 67, 68</sup> (tabell 5). Eksponeringstidspunktet er beskrevet i alle studiene. To av studiene (Drinkard 2000, Einarson 1998) oppgir verken behandlingsvarighet eller dosering. Bar-Oz 2008 derimot beskriver indikasjon (H. Pylori, pneumoni, bronkitt og øvre luftveisinfeksjon), gjennomsnittlig dosering (500 mg) og varighet

av legemiddelbehandlingen (7 dager). Pasientene i denne studien fikk tre ulike makrolider og det skilles ikke mellom disse i analysen. Felles for de tre studiene er fokuset på risikoen for større misdannelser. Det er i tillegg undersøkt parametre som hjertemisdannelser og spontanabort.

### Azitromycin

Azitromycin er en av tre makrolider i én studie (Bar-Oz 2008), én av seks legemiddelsubstanser i en annen studie (Cooper 2008) og er undersøkt separat i en tredje studie (Sarkar 2006) (tabell 5). Antall eksponerte pasienter er størst i den separate studien. Alle beskriver eksponeringstidspunkt og primærfokuset i alle studiene er risikoen for større misdannelser. To av studiene ser også på sannsynligheten for å føde et levende barn. Bar-Oz (2008) har undersøkt risikoen for hjertemisdannelser og sannsynligheten for selvbestemt abort, men som tidligere nevnt skilles ikke makrolidene i analysen

### Spiramycin

Spiramycin er undersøkt i én studie som en av fire makrolider med et lavt antall eksponerte barn <sup>61</sup>(tabell 5). Studiens hovedfokus var risikoen for medfødte misdannelser med subanalyser for spesifikke typer misdannelser. Forfatteren skiller ikke mellom makrolidene i analysen.

Tabell 5. Epidemiologiske studier av makrolider til gravide						
Referanse	Land (studieperiode)	Studie-design	Studiepopulasjon	Eksposering	Parametre undersøkt	Resultat
Källen <sup>62</sup> 2005	Sverige  1995– 2002	Kohort	Data fra det svenske fødselsregister.  Studiepopulasjon: n= 677 028	<b>Erytromycin</b> n= 1 844 Kontrollgr: Fenoksymetylpenicillin n= 9 110  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. trimester (90 %)	Medfødte misdannelser  Subanalyser for 24 spesifikke typer misdannelser	Risiko for en eller flere misdannelser: Erytromycin: OR 1.24 (1.01-1.51) Penicillin: OR 1.00 (0.92-1.13) Risiko for hjertemisdannelser: Erytromycin: OR 1.84 (1.29-2.62) Penicillin: OR 0.99 (0.80-1.23) Risiko for pylorusstenose: Erytromycin: RR 3.03 (0.46-2.34) Penicillin: RR 1.04 (0.46-2.34)
Louik <sup>63</sup> 2002	USA  1976- 1998	Kasus kontroll	Data fra The Slone Epidemiology Unit at Boston University.  Kasusgr: Spedbarn med pylorus stenose. n= 1 044 To kontrollgrupper: Friske spedbarn. n= 1 704 Spedbarn med andre typer misdannelser. n= 15 356	<b>Erytromycin</b>  Kasusgr: n= 42 (4,02 %) Kontrollgr uten misdannelser: n= 86 (5,04 %) Kontroll med andre typer misdannelser: n= 755 (4,91 %)  Inndelt etter eksponeringstidspkt: Uke 1-24, 25-40, 33-40	Medfødte misdannelser, hovedfokus pylorusstenose	Risiko for pylorusstenose hos foster: Kontroll uten misdannelser: Uke 1-24: OR 1.0 (0.6-1.6) Uke 25-40: OR 0.6 (0.3-1.1) Uke 32-40: OR 0.7 (0.3-1.8) Kontroll med andre typer misdannelser: Uke 1-24: OR 1.1 (0.8-1.7) Uke 25-40: OR 0.6 (0.3-1.1) Uke 33-40: OR 0.6 (0.3-1.3)
Cooper <sup>64</sup> 2002	USA  1985- 1997	Kohort	Data fra Tennessee Medicaid/TennCare.  Mor/spedbarn par n= 260 799	<b>Erytromycin</b> n= 13 146  Andre typer makrolider. n= 621  Inndelt etter eksponeringstidspkt: Hele svangerskapet Hovedfokus etter 32. uke	Medfødte misdannelser, hovedfokus pylorusstenose	Risiko for pylorus stenose hos foster: Eksposering etter uke 32: OR 1.17 (0.84-1.64) Totalt i svangerskapet: OR 1.15 (0.84-1.56)
Czeizel <sup>65</sup> 1999	Ungarn  1980– 1996	Kasus- kontroll	Data fra The Hungarian Congenital Abnormality Registry.  Spedbarn <i>med</i> strukturelle misdannelser. n= 22 865 Spedbarn <i>uten</i> strukturelle misdannelser. n= 38 151	<b>Erytromycin</b>  Barn med misdannelser: n= 113 (0.5%) Barn uten misdannelser: n= 172 (0.5%)  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. måned, 2-3. måned, 4-9. måned	Medfødte misdannelser  Subanalyser for 10 spesifikke isolerte typer misdannelser	Risiko for misdannelser: Hele svangerskapet: OR 1.1 (0.9-1.5) Risiko for hjertemisdannelser: 1. måned: OR 2.3 (0.8-6.8) Hele svangerskapet: OR 1.6 (1.1-2.4)

Tabell 5. Epidemiologiske studier av makrolider til gravide						
Bar-Oz <sup>66</sup> 2008	Israel  Ikke oppgitt	Kohort	Data fra teratologisentre i Israel (Jerusalem og Zerifin) og Kroatia.  Gr 1: Gravide eksponert for makrolider. n= 161 Gr 2: Gravide eksponert for andre antibiotika. n= 213 Gr 3: Gravide eksponert for ikke- teratogene legemidler. n= 740	<b>Klaritromycin, Azitromycin og Roxitromycin</b>  Eksponering 1.trimester: Clarithromycin. n= 45 Azithromycin. n= 32 Roxithromycin. n= 41  Eksponeringstidspunkt: 1. trimester (73 %)	Levende fødte Større misdannelser Hjertemisdannelser	Risiko for større misdannelser, Gr 1: OR 1.41 (0.47-4.23) Gr 2: OR 0.69 (0.23-2.04)  Risiko for hjertemisdannelser: Gr 1: OR 1.17 (0.14-9.78) Gr 2: OR 0.58 (0.07-4.82) Levende fødte: 82.2 % vs.91.5 % (gr.2) og 91.5 % (gr.3) Selvbestemt abort: 10.2 % vs. 3.3 % (gr. 2) og 2.0 % (gr.3)
Drinkard <sup>67</sup> 2000	USA  1991- 1995	Kohort	Data fra apotek og sykehus.  Gravide med termin innen 270 dager etter uttak av clarithromycin resept.  Mødre/ Spedbarn: n= 143/ n= 149	<b>Klaritromycin</b>  Eksponeringstidspunkt: 1. trimester (91,64 %)	Større misdannelser.	Risiko for større misdannelser: 3.4 % ( 0.5-6.3)
Einarson <sup>68</sup> 1998	Canada  1992	Kasus- kontroll	Data fra teratologisentre i Canada, Italia (Roma og Milano), USA og UK.  Kasusg: Gravide. n= 157 Kontrollgr: Gravide eksponert for ikke-teratogene antibiotika. n= 157	<b>Klaritromycin</b> n= 157  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. trimester: 78 % 2.trimester: 10 % 3.trimester: 12 %	Medfødte misdannelser Spontanabort	Risiko for større misdannelser: 2.4 % vs 1.4 % p= 0,86 Risiko for mindre misdannelser: 5.6 % vs 4.9 % p=0,96 Risiko for spontanabort: 14,0 % vs 7,0 % p=0,04
Cooper <sup>69</sup> 2006	USA  1985- 2000	Kohort	Data fra Tennessee Medicaid.  Spedbarn med føtal eksponering for antibiotika. n= 24 521 Spedbarn med føtal eksponering for erythromycin. n= 2 128 Spedbarn uten føtal eksponering for antibiotika. n= 3 400	<b>Azitromycin</b> n=1459  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. -4. måned Hele svangerskapet	Større misdannelser  Subanalyser for 6 spesifikke typer misdannelser	Risiko for større misdannelser, 4 første måneder: RR 1.37 (0.85-2.22) Risiko for større misdannelser, hele svangerskapet: RR 1.00 (0.71-1.42)

Tabell 5. Epidemiologiske studier av makrolider til gravide						
Sarkar <sup>70</sup> 2006	Canada  Ikke oppgitt	Kohort	Data fra The Motherisk Program, Canada.  Gr 1: Kvinner eksponert for azithromycin. n= 123 Gr 2: Kvinner eksponert for andre typer antibiotika for lignende indikasjoner. n= 123 Gr 3: Kvinner eksponert for ikke- teratogene substanser. n= 123	<b>Azitromycin</b> n= 123  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1.trimester: 72 % 2.trimester: 19 % 3.trimester: 9 %	Større misdannelser Levende fødsler	Risiko for større misdannelser: 3.4 % vs. 2.3 % (gr.2) og 3.4 % (gr.3) Sannsynlighet for levende fødsler: 91.1 % vs. 95.1 % (gr.2) og 92.7 % (gr.3)
Czeizel	Ungarn	Kasus- kontroll	Data fra The Hungarian Congenital Abnormality Registry.  Spedbarn <i>med</i> strukturelle misdannelser. n= 22 865 Spedbarn <i>uten</i> strukturelle misdannelser. n= 38 151	<b>Spiramycin</b> n=12	Medfødte misdannelser  Subanalyser for 9 spesifike isolerte typer misdannelser	Risiko for en eller flere typer misdannelser: OR 0.50 (0.10-3.90)

### Erytromycin

Erytromycin passerer gjennom placenta, men i så små konsentrasjoner at de fleste patogener ikke påvirkes. Konsentrasjonen i føtalt serum er 5-20 % av mors serumnivå.

Konsentrasjonsnivået i føtalt vev øker imidlertid etter multiple doser. Serumkonsentrasjon hos gravide varierer betraktelig sammenlignet med menn og ikke-gravide. Dyrestudier gjort i rotter med eksponering av erytromycin inntil 12 ganger human dose viste ingen økt insidens av misdannelser hos avkom. Det samme gjaldt for forsøk i mus med 25 ganger human dose<sup>71</sup>.

En nylig problemstilling knyttet til bruk av erytromycin i svangerskap er risiko for hjertemisdannelser. Årsaken er trolig at erytromycin blokkerer en spesifikk kaliumkanal i hjertet, hERG (human ether a-go-go relatet gene)-kanalen og dermed forstyrrer hjerterytmeforstyrrelser. Det er påvist gjennom mekaniske studier at dersom denne ionestrømmen hemmes i 1. trimester (hjertet utvikles i svangerskapsuke 5-9) kan det medføre en rekke misdannelser. Det er ikke dokumentert, men kan ikke utelukkes at denne effekten også gjelder senere i svangerskapet. Man antar at denne blokkeringssevnen gjelder for alle makrolider<sup>72</sup>.

En annen hypotese rundt bruk av erytromycin i svangerskapet er en mulig økt risiko for hypertrofisk pylorusstenose. Man antar at erytromycin interagerer med motilinreseptorene i duodenom og ileum med det resultat at det dannes en innsnevring i pylorus som følge av hypertrofi av muskulturen i antrum og pylorus i magesekken. Motilinreseptorer utvikles i uke 32 av svangerskapet<sup>73, 74</sup>. Eksponering av erytromycin etter svangerskapsuke 32 kan derfor tenkes at forårsake hypertrofi av fosterets pylorus og dermed utvikle pylorusstenose postnatalt.

Det finnes fire relevante epidemiologiske studier av erytromycin og teratogen risiko med totalt 15 403 eksponerte pasienter (tabell 5). Studiene er sprikende. Czeizel (1999) fant ingen sammenheng mellom eksponering av erytromycin og medfødte misdannelser. Riktignok fant de en økt risiko for hjertemisdannelser ved eksponering i 1. trimester, men forfatteren begrunner resultatet med underliggende sykdom og ikke målbare konfunderende faktorer. Den svenske studien (Källen 2005) viser derimot en mulig økning i hjertemisdannelser hos barn når mødrene har vært eksponert for erytromycin tidlig i svangerskapet. Dette gjelder spesielt misdannelser i ventrikulær og atrial septum der risikoen øker fra 1 av 100 til 2 av 100

barn. Samme studie fant i tillegg en økt risiko for pylorusstenose selv om 90 % av studiepopulasjonen var eksponert for erytromycin i 1. trimester som altså ikke er den kritiske perioden. Louik (2002) og Cooper (2002) hadde i sine studier hovedfokus risiko for pylorusstenose ved eksponering for erytromycin sent i svangerskapet (3. trimester) men i motsetning til Källen (2005) viste deres resultater ingen økt risiko.

### Azitromycin

En farmakokinetisk studie gjort sent i svangerskapet hos gravide indikerte en rask eliminering av azitromycin i mors serum, men viste en forlenget halveringstid og forlengede konsentrasjonsnivåer i placentavev, myometrium og fettvev<sup>75</sup>. Dyrestudier utført på gravide rotter og mus med toksiske maternelle doser (200 mg/kg/d) viste ingen toksisitet på fosterutviklingen. En annen studie utført på rotter eksponert for azitromycin 30 mg/kg før befruktning og tidlig svangerskapet viste en svak reduksjon i overlevelsesraten for fosteret .

Det finnes tre relevante epidemiologiske studier med totalt 1775 eksponerte pasienter (se tabell 5). Ingen av studiene fant en økt risiko for medfødte misdannelser, selv ikke der eksponering i 1. trimester ble analysert separat (Cooper 2008). Bar-Oz (2008) viste imidlertid et signifikant høyere antall selvbestemte aborter i studiepopulasjonsgruppen.

### Klaritromycin

To dyrestudier der klaritromycin 150 mg/kg/d ble gitt til rotte under organogenesen viste økt antall kardiovaskulære misdannelser. Fire andre studier med administrering av en høyere dose i rotte viste imidlertid ingen økning i antall kardiovaskulære misdannelser eller andre medfødte misdannelser. Et forsøk gjort i mus med en betydelig større dose, 500 og 1000 mg/kg/d, viste en økt forekomst av ganespalte. Ved intravenøs administrasjon i kanin med 17 ganger mindre dose enn maksimal human dose fikk man en økt forekomst av spontanabort. Det samme ble funnet i et apeforsøk der man i tillegg så en reduksjon i den føtale utvikling. Basert på disse dyrestudiene er klaritromycin merket med en spesiell advarsel fra myndighetene i USA.

Klaritromycin har stor strukturlikhet med erytromycin, men resultatene fra dyrestudiene står i skarp kontrast til hva som er rapportert for erytromycin. På lik linje med erytromycin er klaritromycin potente hERG-kanalblokkere som gjennom studier har vist seg å forårsake hjerte/kar-defekter og embryodød ved å gi arytmier hos foster.



Det finnes tre relevante epidemiologiske studier med totalt 345 eksponerte pasienter (tabell 5). Einarson (1998) fant ingen signifikant økning i antall større eller mindre misdannelser, men fant en høyere forekomst av spontanaborter. En annen studie (Drinkard 2009) rapporterte om en forekomst av medfødte misdannelser på 3.4 % som ble vurdert som innenfor det forventede antallet i normalbefolkningen. Bar-Oz (2008) viste heller ingen økt risiko for medfødte misdannelser, men fant en økt risiko for spontanabort.

### Spiramycin

Spiramycin krysser placenta og føtal serumkonsentrasjon er ca. halvparten av morens.. Substansen brukes til å behandle toksoplasmoseinfeksjoner i svangerskap, men har ingen effekt dersom fosteret allerede er smittet med toksoplasmose<sup>76</sup>

Det finnes én relevant epidemiologisk studie med kun 12 eksponerte pasienter (tabell 5). Studien viste ingen økt risiko for medfødte misdannelser, men denne studien har riktignok lite potensiale til å avdekke teratogen risiko grunnet antall deltagere.

Det er ingen dyrestudier tilgjengelig.

### **4.2.3.3 Anbefalinger**

Internasjonale og nasjonale anbefalinger for bruk av makrolider i svangerskap er oppsummert i tabell 6. De ulike instansene er sprikende i sine anbefalinger. De skandinaviske instansene vektlegger mistanken om økt risiko for hjertemisdannelser ved bruk av erytromycin. Det er verdt å nevne i denne sammenheng at studien som viser disse resultatene er svensk. FASS kategoriserer derfor erytromycin i gruppe D med begrunnelse om at substansen har teratogene effekter. De øvrige er mer nyansert der ytterpunktet er anbefalingene fra Australia med en klassifisering A. Retningslinjene for de nyere makrolidene varierer også til en viss grad. FDA's kategorisering C av klaritromycin står som den mest restriktive. Begrunnelsen er funnet fra reproduksjonsstudier med teratogene effekter hos foster. Samme begrunnelse som ADEC, FASS og RELIS. Felleskatalogen er gjennomgående tilbakeholden i sine anbefalinger sett i forhold til de andre.

Tabell 6. Anbefalinger for bruk av makrolider under graviditet							
Virkestoff Makrolider	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel handbook 2007	Schaefer C.
Erytromycin	B	A	D	Økt risiko for hjerte-/karmisdannelse. Skal ikke brukes av kvinner som planlegger graviditet eller som er gravide, såfremt det ikke er absolutt nødvendig.	Det er påvist liten, økt risiko for medfødt misdannelse ved bruk av erytromycin i første trimester. Penicillin bør være 1. valg.	Brak i 1. trimester bør helst unngås. Nye data har reist mistanke om økt risiko for kardiovaskulære misdannelser og tilsier forsiktighet.	2,1,1
Azitromycin	B	B1	B:1	Skal ikke brukes under graviditet	Datamaterialet er ikke stort nok til å utelukke et teratogen potensiale.	Erfaring med bruk hos gravide er begrenset, men ingen holdepunkter for teratogen effekt.	2. valg av makrolider
Klaritromycin	C	B3	B:3	Mulig økt risiko for abort. Mulig risiko for humane fostre.	Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter, som indikerer en mulig risiko for humane fostre	Erfaring med bruk hos gravide er begrenset.	2,2,2
Spiramycin	Trygt å bruke	-	-	Liten risiko	Det er ikke funnet holdepunkter for at spiramycin gir økt frekvens av misdannelser. Data er begrenset.	Ingen holdepunkter for skadelige effekter.	1. valg til behandling av toxoplasmosis i 1. trimester

## 4.2.4 Makrolider- Ammeperioden

### 4.2.4.1 Studier

For erytromycin er det publisert én studie samt en rapport fra USA om aktiv behandling av spedbarn<sup>77, 78</sup>. Studien gjaldt risiko for utvikling av pylorusstenose via brystmelk. Studien viste kjønnsrelaterte forskjeller; høyere risiko for jenter enn for gutter og konkluderte med at det foreligger en økt risiko for pylorusstenose dersom barnet eksponeres for erytromycin via morsmelk. Rapporten beskriver seks nyfødte ved et kommunalt sykehus i USA som ble identifisert med kikhoste. Som en konsekvens av dette anbefalte de lokale helsemyndighetene å behandle alle spedbarn født i den aktuelle perioden profylaktisk med erytromycin. En måned senere ble syv av barna operert for pylorusstenose.

Det foreligger ingen relevante studier for de nye makrolidene. Et fåtall rapporter beskriver makroliders overgang i morsmelk. I tabell 7 gjengis funnene fra rapportene.

Tabell 7. Anbefalinger for bruk av makrolider i ammeperioden		
Virkestoff	Overgang til morsmelk	Påvirkning av barnet
<b>Erytromycin</b> <sup>79</sup> 400 mg hver 8. time n= ikke oppgitt	Målte konsentrasjoner: 0.4-1.6 µg/ml Gj.snitt M/P: 0.5	Ingen påvirkning observert
<b>Klaritromycin</b>	Opplysninger mangler	Opplysninger mangler
<b>Azitromycin</b> 1 g (0 t), 500 mg (59+83 t) n= 1	Målte konsentrasjoner: 0.64 µg/ml (48 t), 1.3 µg/ml (60 t), 2.8 µg/ml (137 t)	Opplysninger mangler
<b>Spiramycin</b> 1.5 g /3 dg n= ikke oppgitt	Høyeste målte konsentrasjon: 20 µg/ml	Bakteriostatisk effekt grunnet høy konsentrasjon i morsmelk

De fire makrolidene har ulike effekter på det brystnærte barnet. Erytromycin går over i morsmelk men antas ikke å påvirke barnet, mens spiramycin har en såpass høy overgang til morsmelk at en bakteriostatisk effekt i barnet kan oppnås. Klaritromycin går over i morsmelk og man antar at barnet blir påvirket. Azitromycin har en minimal overgang, men det er ikke klarlagt hvilken påvirkning det har på barnet<sup>80, 81</sup>.

### 4.2.4.2 Anbefalinger

Det er noe variasjon hva gjelder internasjonale og nasjonale anbefalinger for bruk av makrolider i ammeperioden. Erytromycin har vært på markedet betydelig lengre enn de

øvrige makrolidene, noe som gjenspeiles i anbefalingene. Noen av instansene klassifiserer sitt svar for de nyere makrolidene i en kategori som beskriver svak dokumentasjon og begrenset erfaring.

Bruk av erytromycin i ammeperioden ansees som trygt av de fleste instanser (tabell 8). FDA derimot beskriver en risiko for uheldige påvirkning av barnet. Dette baseres på den amerikanske studien fra 1999 som rettet mistanke om utvikling av pylorusstenose ved eksponering for erytromycin i nyfødtp perioden. Den danske studien fra 2003 fant en assosiasjon mellom eksponering for erytromycin via morsmelk og risiko for utvikling av pylorusstenose uten at de skandinaviske instansene har endret sine anbefalinger av den grunn.

<b>Tabell 8. Anbefalinger for bruk av makrolider i ammeperioden</b>							
<b>Virkestoff</b> <b>Makrolider</b>	<b>FDA</b> <b>Pregnancy</b> <b>Categories</b>	<b>ADEC</b> <b>Pregnancy</b> <b>Categories</b> <b>(Australia)</b>	<b>FASS</b>	<b>Felleskatalogen</b> <b>2008</b>	<b>RELIS</b>	<b>Norsk</b> <b>legemiddel</b> <b>handbook 2007</b>	<b>Schaefer C.</b>
Erytromycin	Erythromycin kan gå over i morsmelk og mulig skade brystbarnet.	-	II	Går over. Liten sannsynlighet for skadelige effekter.	Trygt å bruke	1	1
Azitromycin	Ikke kjent	-	IVa	Preparatet bør ikke brukes ved amming.	Kliniske data på risiko mangler, men må antas å være lav, og kuren er bare 3 dager.	2	2. valg av makrolider
Klaritromycin	Ikke kjent	-	IVb	Bør ikke brukes under amming	Anbefales et opphold på 48 timer fra siste inntak til barnet kan ammes etter seponering	2	1
Spiramycin	Spiramycin går over i morsmelk, har ikke vist noen skadelige effekter på brystbarnet.	-	-.	Stor overgang i morsmelk. Bør ikke brukes under amming	Ingen dokumenter	3	2. valg av makrolider

## 4.2.5 Tetracykliner - svangerskap

### 4.2.5.1 Innledning

Tetracykliner virker ved å hemme bakterienes proteinsyntese og har en evne til å danne kelater, dvs binde seg til polyvalente kationer som kalsium, aluminium, jern, sink og magnesium i inaktive komplekser. Doksykyklin har redusert evne ifht de andre grunnet mindre affinitet til kalsium<sup>82</sup>. Tetracykliner passerer placenta og gjenfinnes i fostervev.

Tetracykliner kom på markedet på 1950-tallet og ble da ansett for å være trygt å bruke i svangerskapet. Substansen viste seg imidlertid å akkumuleres i tannemaljen grunnet deres kelatdannelse og forårsake misfarging av tenner ved eksponering f.o.m. 15. svangerskapsuke. Siden den gang har tetracykliner vært kontraindisert til gravide. Behandling i 1. trimester med tetracykliner forekommer imidlertid hos kvinner som ikke vet at de er gravide.

I 1957 ble det publisert en studie som demonstrerte tetracykliners evne til å danne fluoriserende kompleks i tumor og skjelett<sup>83</sup>. Tetracykliner har høy affinitet for mineralisert vev og misfarging av tenner skjer ved eksponering i tennenes mineraliseringsperiode (5.-6. svangerskapsmåned). Videre undersøkelser og klinisk evidens indikerte at ved éndose tetracykliner akkumulerte det fluoriserende komplekset i bløtvev i kun 24-48 t, mens i uker til måneder i skjelettet<sup>84</sup>. Komplekset ble også observert i det primære tannsettet hos barn. En rekke rapporter og kasuistikker beskrev tetracykliners påvirkning på skjelettet og tenner, og tetracykliner ble derfor kontraindisert. Denne anbefalingen gjelder fortsatt og konsekvensen er at de fleste data baseres på kasuistikker. Rapporter fra begynnelsen av 1960-tallet beskrev observasjoner som at administrasjon av tetracykliner senere i svangerskapet, 2. og 3. trimester, kan forårsake opptil 40 % vekstinnhibering av skjelettet i tillegg til misfarging av tenner<sup>85, 86, 87</sup>.

### 4.2.5.2 Studier

Selv om kasuistikker beskriver misdannelser hos foster etter mors eksponering av tetracykliner, finnes det motstridende rapporter der man fant en sammenheng mellom substansene og større misdannelser. I USA (1959-74) ble 50 282 mor/barn-par monitoriert i et prosjekt ved navn *The Collaborative Perinatal Project*<sup>88</sup>. 341 kvinner var behandlet med tetracykliner i 1. trimester. Resultatene fra dette prosjektet viste ingen spesifikk assosiasjon med større misdannelser. En mulig sammenheng mellom tetracykliner i 1. trimester og mindre

misdannelser kunne derimot ikke utelukkes; 25 tilfeller av inguinalbrokk og 5 tilfeller med hypospadi ble rapportert. Det er ikke publisert studier fra prosjektet.

To human studier med samme datasett så på bruk av doksycyklin og oksytetracyklin i relasjon til risikoen for medfødte misdannelser<sup>89, 90</sup> (tabell 9). Det er i begge studiene gjort subanalyser for spesifikke typer misdannelser. Eksponeringstidspunkt, dosering og varighet av legemiddelbehandlingen er beskrevet i begge studiene. Doksycyklinstudien fokuserer på eksponering i 2.-3. trimester.

Tabell 9. Epidemiologiske studier av tetracykliner til gravide						
Referanse	Land (studieperiode)	Studie-design	Studiepopulasjon	Eksposering	Parameter undersøkt	Resultat
Czeizel <sup>89</sup> 1999	Ungarn  1980-1996	Kasus-kontroll	Data fra The Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities.  Kasusgr: Spebarn med misdannelser. n= 22 865 Kontrollgr: Spebarn uten misdannelser. n= 38 151	<b>Oxytetracyklin</b>  Kasusgr: n= 216 (0,9 %) Kontrollgr: n= 214 (0,6 %)  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. måned, 2. -3. måned, 4. – 9. måned	Medfødte misdannelser  Subanalyser for 16 spesifikke typer misdannelser	Risiko for multiple misdannelser: OR 12.09 (3.80-44.30) Risiko for nevralrørsdefekter: OR 9.70 (2.00-47.10) Risiko for ganespalte: OR 17.20 (3.50-83.50)
Czeizel <sup>90</sup> 1997	Ungarn  1980-1992	Kasus-kontroll	Data fra The Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities.  Kasusgr: Spedbarn med misdannelser. n= 18 515 Kontrollgr: Spedbarn uten misdannelser. n= 32 804	<b>Doksycyklin</b>  Kasusgr: n= 56 (0,3 %) Kontrollgr: n= 63 (0,2 %)  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. - 9. måned	Medfødte misdannelser  Subanalyser for 10 spesifikke typer misdannelser	Risiko for en eller flere misdannelser 2.-3. måned: OR 1.80 (0.70-5.00) Risiko for en eller flere misdannelser hele svangerskapet: OR 1.60 (1.00-2.04)

Det er noe varierende resultater i dyrestudiene som er gjort for tetracykliner. Eksponering i fertile rotter (dosering ikke oppgitt) viste en økt forekomst av leppe/kjeve/gane-spalte og anormale lemmer. Tre tilsvarende studier derimot viste ingen slike effekter. Administrasjon av oksytetracyklin resulterte i strukturelle misdannelser i hund, men ikke gnagere.

Studien fra 1997 som så på doksycyklin relatert til risikoen for medfødte misdannelser fant ingen økt risiko ved eksponering i 2. og 3. trimester. En av studiene med samme datasett, men med forlenget studieperiode, der en studerer en kortvarig behandling av oksytetracyklin fant derimot en sammenheng mellom eksponering i 2.-3. trimester og økt risiko for visse typer misdannelser; nevralrørsdefekter, ganespalte og multiple defekter (hovedsakelig nevralrørsdefekter og hjertemisdannelser).

#### 4.2.5.3 Anbefalinger

De internasjonale og nasjonale retningslinjene er samstemte i sine anbefalinger (tabell 10).

Tetracykliner er kontraindisert i svangerskap grunnet risikoen for skjelett- og tannskader hos fosteret samt mistanken om risiko for andre misdannelser.

Tabell 10. Anbefalinger for bruk av tetracykliner under graviditet							
Virkestoff Tetracykliner	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel handbook 2007	Schaefer C.
Doksycyklin	D	D	D	Bør ikke brukes pga. risiko for tannskader hos fosteret. Risiko for andre misdannelser kan heller ikke utelukkes.	Ingen dokumenter	Se tetracyklin.	2,C,C



Tetracyklin	D	D	D	Skal ikke brukes ved graviditet	Tetracyklin er kontraindisert fra 4. måned pga risikoen for misfarging av melketenner og effekter på benvev. Liten risiko ved bruk i 1. trimester.	Akkumuleres i tannemaljen, forårsaker misfarging ved bruk fra og med 4. måned. Ved bruk bare under svangerskapet begrenses skadene til melketennene. Inkorporeres også i fosterets skjelett, konsekvensene av dette er ukjent.	2,C,C
Lymecyklin	Se tetracyklin	-	D	Skal ikke brukes ved graviditet	Ingen dokumenter	Se tetracyklin	Se tetracyklin
Oksytetracyklin	Se tetracyklin	-	D	Skal ikke brukes ved graviditet	Ingen dokumenter	Se tetracyklin	Se tetracyklin

## 4.2.6 Tetracykliner- ammeperiode

### 4.2.6.1 Studier

Tetracykliner går over i morsmelk, men i svært små konsentrasjoner. Teoretisk sett kan de samme problemstillingene som misfarging av tenner og vekstretardasjon i skjelett gjelde for amming som i svangerskap. Likevel er det grunn til å tro at dette ikke er en reell problemstilling siden tetracykliners serumnivå i brystnærte barn er lavt ( $<0,05 \text{ m}\mu\text{g/ml}$ ). En av årsakene er at legemidlet kompleksbindes av kalsium i melken og absorpsjonen hemmes og systemisk opptak fra barnets mage-tarmkanal er dermed usannsynlig.

Det forventes ingen påvirkning av det brystnærte barn og det er heller ikke rapportert om slike hendelser<sup>45, 79</sup>. Det er likevel grunn til å ta hensyn til dosering og behandlingsvarighet.

Amming frarådes ved høy- og/eller langtidsdosering (2-3 uker) grunnet risikoen for akkumulering i tannemaljen. Terapeutiske doser og behandling i 1-2 uker ansees som forenlig med amming.

Det er ikke funnet relevante studier som ser på påvirkning av det brystnærte barn ved mors eksponering for tetracykliner. Konsentrasjonsoverganger i morsmelk for noen av tetracyklinene er oppgitt i enkelte oppslagsverk (tabell 11).

Tabell 11. Overgang til morsmelk ved bruk av tetracykliner		
Virkestoff	Overgang til morsmelk	Påvirkning av barnet
<b>Doksycyklin</b> 1. dogn 200 mg, 2. dogn 100 mg n= ikke oppgitt	Målte konsentrasjoner: 1.4 mg/l	3-4 % av mors vektrelaterte dose
<b>Tetracyklin</b> <sup>91</sup> 500 mg 4 x dg	Målte konsentrasjoner: 0.43-2.58 mg/l	Ikke målbare nivåer i barnet
<b>Lymecyklin</b>	Opplysninger mangler	Opplysninger mangler
<b>Oksytetracyklin</b>	Opplysninger mangler	Opplysninger mangler

#### 4.2.6.2 Anbefalinger

De fleste internasjonale og nasjonale instanser angir at bruk av tetracykliner i terapeutiske doser og kortvarige behandlinger er forenlig med amming (tabell 12). De mest restriktive anbefalingene kommer fra FDA og Felleskatalogen, der sistnevnte fullstendig fraråder tetracyklinbruk ved amming. Norsk legemiddelhåndbok kategoriserer tetracykliner i en klasse der det er teoretiske muligheter for farmakologiske effekter hos brystnærte barn, men påpeker at det er knyttet usikkerhet til dette grunnet svak dokumentasjon. De mener at kortvarige kurer (7 dager) er forenlig med amming, men langvarige bruk er kontraindisert i ammeperioden pga teoretisk risiko for misfarging av tenner.

Tabell 12. Anbefalinger for bruk av tetracykliner i ammeperioden							
Virkestoff  Tetracykliner	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbok 2007	Schaefer C.
Doksycyklin	Tetracycliner går over i morsmelk. Kjenner ikke til virkningene på det brystnærte barnet. Nytte- risikovurdering	-	II JA	Bør ikke brukes under ammig	Ingen dokumenter	3	2

Tetracyklin	Mulige bivirkninger i det brystnærte barnet. Nytte-risikovurdering	-	II	Bør ikke brukes under amming	Risiko for påvirkning av barnet anses usannsynlig ved bruk av vanlige terapeutiske doser og en behandlingstid 1-2 uker	2,3	2
Lymecyklin	Se tetracyklin	-	II	Bør ikke brukes under amming	Ingen dokumenter	3	Se tetracykliner
Oksytetracyklin	Se tetracyklin	-	II	Bør ikke brukes under amming	Ingen dokumenter	3	Ingen anbefaling

#### 4.2.7 Sulfonamider og trimetoprim - Svangerskap

##### 4.2.7.1 Innledning

Trimetoprim og sulfonamider gis ofte i kombinasjon da de gir en god synergisk antimikrobiell effekt. Sulfonamider og trimetoprim hemmer bakterienes metabolisme. Enkeltkomponentene virker bakteriostatisk, mens sammen har de baktericid effekt. Substansene krysser placenta slik at konsentrasjonen i foster kan bli opptil 50 – 90 % av mors nivå<sup>92</sup>.

Trimetoprim er en folsyreantagonist i bakterier, men har ikke samme enzymvirkning i menneskekroppen. Målbart reduksjon av folsyre vil kun måles ved bruk av høye doser eller i pasienter med et allerede lavt nivå av folsyre .

##### 4.2.7.2 Studier

Tre studier i relasjon til medfødte misdannelser er funnet for trimetoprim<sup>93, 94, 95</sup> (tabell 12). To studier gjelder kombinasjonspreparater med trimetoprim og sulfonamider (Hernández-Díaz 2001, Czeizel 2001). Den tredje (Hernández-Díaz 2000) gjelder trimetoprim gitt alene, der resultatene for flere folsyreantagonister er analysert samlet. Folsyreantagonistene er her inndelt i dihydrofolatreduktasehemmere (trimetoprim, triamterene og sulfasalazine) og andre folsyreantagonister. Alle studiene har et lavt antall eksponerte i forhold til den totale studiepopulasjonen. Eksponeringstidspunkt er angitt for alle. Ingen opplysninger om behandlingsvarighet eller dosering er oppgitt i studiene av Hernández-Díaz. I studien fra 2001

blir det kun nevnt at mødre er definert som eksponert dersom inntak av folsyreantagonister er skjedd i løpet av to måneder etter siste menstruasjonsperiode. Czeizel 2001 definerer både dosering og behandlingsvarighet (80/400 mg T/S i 4 dg).

Hernández-Diaz 2001 undersøkte forekomsten av nevralrørsdefekter i relasjon til trimetoprim. Det er i tillegg sammenlignet bruk/ikke-bruk av folsyretilskudd.

Czeizel 2001 studerte risiko for en eller flere medfødte misdannelser og gjorde subanalyser for 12 spesifikke typer. Hernández-Diaz 2000 undersøkte risikoen for hjertmisdannelser, leppe-kjeve-ganespalte og misdannelser i urinveiene. Dette er misdannelser som stort sett skjer i 3. svangerskapsmåned og hovedfokuset i studien er derfor mødre eksponert i 2. eller 3. svangerskapsmåned.

Tabell 12. Epidemiologiske studier av sulfonamider og trimetoprim til gravide						
Referanse	Land (studieperiode)	Studie design	Studiepopulasjon	Eksposering	Parametre undersøkt	Resultat
Hernández-Díaz <sup>93</sup> 2001	USA 1976-1998	Kasus – kontroll	Data fra The Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study, United States and Canada.  Kasusgr: Foster/spedbarn med nevrالرrørdefekter. n= 1 242 Kontrollgr: Spedbarn med andre typer misdannelser. n= 6 600	<b>Trimethoprim</b> i kombinasjon med enten sulfamethoxazol (n= 11) eller sulfadiazin (n= 2)  Kasusgr: n= 5 (0,4 %) Kontrollgr: n= 8 (0,1 %)  Inndelt etter eksponeringstidspkt: Måned før siste menstruasjon. (FSM) 1./ 2./ 3. måned etter sistemenstruasjon. (ESM)	Nevالرrørdefekter	Risiko for nevrالرrørdefekter: Måned før FSM: OR 1.3 (0.3-5.6) 1. måned ESM: OR 7.8 (2.2-27.0) 2. måned ESM: OR 6.4 (1.5-26.2) 3. måned ESM: OR 0.9 (0.1-10.7)
Czeizel <sup>94</sup> 2001	Ungarn 1980-1996	Kasus-kontroll	Data fra The Hungarian Case-Control Surveillance of congenital Abnormalities.  Kasusgr: Foster/spedbarn med misdannelser. n= 22 865 Kontrollgr: Spedbarn uten misdannelser. n=38 151	<b>Trimethoprim-sulfonamid kombinasjoner</b>  Trimethoprim-sulfamethoxazol Kasusgr: n= 443 (1,2 %) Kontrollgr: n= 351 (1,5 %)  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. måned, 2.-3. måned, 4.-9. måned	Medfødte misdannelser  Subanalyser for 12 spesifikke typer misdannelser	Risiko for en eller flere misdannelser: OR 1.4 (1.2-1.6) Risiko for multiple misdannelser 2. - 3. måned: OR 9.5 (1.2-75.1) Risiko for hjertemisdannelser 2. -3. måned: OR 2.2 (1.0-4.7)
Hernández-Díaz <sup>95</sup> 2000	USA 1976-1998	Kasus-kontroll	Data fra the Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study, United States and Canada.  Kasusgr: 1. Spedbarn med kardiovaskulære misdannelser. n= 3 870 2. Spedbarn med leppe-kjeve-ganespalte. n= 1 962 3. Spedbarn med misdannelse i urinveiene. n= 1 100 Kontrollgr: Spedbarn med andre typer misdannelser. n= 8 378	<b>Dihydrofolatreduktasehemmere</b>  Kasusgr: Gruppe 1: n= 23 (0,6 %) Gruppe 2: n= 9 (0,5 %) Gruppe 3: n= 2 (0,2 %)  Kontrollgr: n= 17 (0,2 %)  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 2. eller 3. måned etter første dag i siste menstruasjon	Kardiovaskulære misdannelser Leppe-kjeve-ganespalte Misdannelser i urinveiene	Risiko for kardiovaskulære misdannelser: RR 7.7 (2.8-21.7) Risiko for leppe-kjeve-ganespalte: RR 4.9 (1.5-16.7) Risiko for misdannelser i urinveiene: Ikke beregnet grunnet for lavt antall eksponerte pasienter

Dyreforsøk i rotter eksponert for høye doser trimetoprim tidlig i svangerskapet viste misdannelser som ganespalte, reduksjon i utviklingen av lemmer og kjeve. Tilsvarende doser av sulfametoxazol viste ikke tilsvarende resultater. Kombinasjonen av trimetoprim og sulfametoxazol har gitt ganespalte i mus og tilskudd av folsyre hadde ingen effekt. Generelt vil et lavt nivå av folsyre kunne gi nevralrørsdefekter, og et tilskudd av folsyre være med på å motvirke denne effekten. Dette indikerer at misdannelsene kan skyldes en annen mekanisme enn inhibering av folsyresyntesen.

Det finnes tre relevante epidemiologiske studier med totalt 871 eksponerte pasienter (tabell 12). Samtlige studier viser en økt risiko for en eller flere typer misdannelser. Hernández-Díaz 2000 fant en sammenheng mellom eksponering for trimetoprim i 1. eller 2. trimester og en økt risiko for hjertemisdannelser og leppe-kjeve-ganespalte. Risikoen ble redusert dersom mor hadde tatt tilskudd av folsyre tidlig i svangerskapet. Samme forfatter fant i en annen studie fra 2001 en signifikant økt risiko for nevralrørsdefekter. Czeizel 2001 rapporterte også om en økt risiko for misdannelser ved eksponering av trimetoprim-sulfametoxazol i 2. og 3. trimester. Det var spesielt en økt risiko for hjertemisdannelser. Risikoen var også her redusert dersom mor hadde tatt tilskudd av folsyre tidlig i svangerskapet.

#### **4.2.7.3 Anbefalinger**

Samtlige instanser er samstemte i sine anbefalinger for bruk av trimetoprim/sulfonamider i svangerskap (tabell 13). Grunnlaget for kategoriseringene er tatt på bakgrunn av teratogene funn i dyreforsøk og mulige skadelige effekter som følge av inhibering av folsyresyntesen. Det gis også anbefalinger i forhold til tidspunkt for eksponering.

Tabell 13. Anbefalinger for bruk av sulfonamider og trimetoprim under graviditet							
Virkestoff  Sulfonamider og trimetoprim	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbook 2007	Schaefer C.
Trimetoprim	C	B3	C	Passerer. Bør ikke gis i 1. trimester.	Folsyreantagonist Teratogent i dyreforsøk, anbefales vanligvis tilbakeholdenhet, spesielt i første trimester	Folsyreantagonist. Teratogent i dyreforsøk. Tilbakeholdenhet anbefales, spesielt 1.trimester.	2.valg. Tilskudd av folsyre (0,5 mg daglig) bør tas i kombina sjon.
Sulfametoxazol og trimetoprim	C	C	C	Passerer. Utgjør en risiko for fosteret. Begrensninger i bestemte svangerskapsuker.	Ingen dokumenter	Forsiktighet ved bruk i 3.trimester pga risiko for hyperbilirubinemi og kjerneikterus hos den nyfødte. Kun teoretisk.	Se trimetop rim

## 4.2.8 Sulfonamider og trimetoprim – Ammeperioden

### 4.2.8.1 Studier

Det er ikke funnet relevante studier som ser på påvirkning av det brystnærte barn ved mors eksponering for trimetoprim og sulfonamider eller trimetoprim alene. For sulfonamider er det én rapport som beskriver diaré og utslett i et spedbarn etter mors eksponering for sulfonamider.

En problemstilling tilknyttet sulfonamider er diagnosen ”kjerneikterus”. Nyfødte har i utgangspunktet et høyt nivå av røde blodceller, med tilsvarende nivå av nedbrytningsproduktet bilirubin. Bilirubin kommer primært inn i hjernen som fritt/ubundet molekyl fordi deres løslighetskarakteristika tillater passering av blod-hjerne-barrieren. Sulfonamider konkurrerer med bilirubin om bindingsetet på albumin, og nivået av fritt/ubundet bilirubin vil dermed øke. Bruk av sulfonamider vil øke bilirubinopptaket i hjernen. Dette kan resultere i en hjerneskode hos nyfødte der det identifiseres en for høy konsentrasjon av bilirubin i basalgangliene (”kjerneikterus”) Fullstendig mekanisme er ikke kartlagt<sup>96</sup>.

Konsentrasjonsovergang av trimetoprim i morsmelk og M/P-ratio er gjengitt i et oppslagsverk (tabell 14).

<b>Tabell 14. Overgang til morsmelk ved bruk av sulfonamider og trimetoprim i ammeperioden</b>		
<b>Virkestoff</b>	<b>Overgang til morsmelk</b>	<b>Påvirkning av barnet</b>
<b>Trimetoprim</b> 160 mg 2-4 x dg n= 50	Målte konsentrasjoner: 1.2-5.5 mg/L	Ingen påvirkning
<b>Sulfametoxazol</b> (komponenten i kombi.preparatet i Norge.)	Opplysninger mangler	Opplysninger mangler

Trimetoprim går over i morsmelk, men i lave konsentrasjoner. En gjennomsnittlig overgang er beregnet til 4-5,5 % av mors vektjustrert dose. 2,0 % av mors vektjustrert dose er målt for sulfametoxazol (den aktive komponenten i kombinasjonspreparatet tilgjengelig i Norge).

#### **4.2.8.2 Anbefalinger**

Anbefalingene fra de internasjonale og nasjonale retningslinjene tilsier at trimetoprim alene er forenlig med amming (tabell 15). FDA mener likevel man skal vise varsomhet ved bruk av trimetoprim siden en hemming av folsyresyntesen kan tenkes å føre til anemi hos diebarnet. Norsk legemiddelhåndbok og FDA er tilbakeholdne når det gjelder trimetoprim i kombinasjon med sulfonamider. Begge instanser begrunner dette med risikoen for utvikling av kjerneikterus hos de helt nyfødte. I Norge er derfor sulfonamider kontraindisert hos premature og syke barn, særlig hos nyfødte med gulsott.



Tabell 15. Anbefalinger for bruk av sulfonamider og trimetoprim i ammeperioden							
Virkestoff  trimetoprim og sulfonamider	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbook 2007	Schaefer C.
Trimetoprim	Overgang i morsmelk. Kan interferere med folsyremetabolismen. Brukes med forsiktighet.	-	II JA	Går over. Liten sannsynlighet for skadelige effekter	Ingen dokumenter	2	Kan brukes
Sulfametoxazol og trimetoprim	Kontraindisert. Overgang i morsmelk. Kan forårsake kjerneikterus.	-	II JA	Går over. Liten sannsynlighet for skadelige effekter	Ingen dokumenter	3	Kan brukes

## 4.2.9 Kinoloner - Svangerskap

### 4.2.9.1 Innledning

Fluorokinoloner er syntetiske bredspektrede antibiotika som virker ved å hemme DNA-syntesen hos bakteriene. Ciprofloxacin og ofloxacin er relativt likeverdige hva gjelder farmakokinetiske og antibakterielle egenskaper og regnes som ”nyere antibiotika”.

### 4.2.9.2 Studier

Det er funnet seks studier for kinoloner som omhandler risiko for fosterskader<sup>69, 97, 98, 99, 100, 101</sup> (tabell 16). Fire av studiene analyserer kinoloner som gruppe som omfatter blant andre ciprofloxacin og ofloxacin. To av studiene (Cooper 2009 og Berkovitch 1994) har sett på ciprofloxacin alene. Antall eksponerte varierer, men eksponeringstidspunkt er oppgitt. Schaefer (1996) er den eneste forfatteren som beskriver dosering og behandlingsvarighet (500-1000 mg i 5-10 dager). Parametrene som er undersøkt er i all hovedsak medfødte misdannelser med subanalyser for spesifikke typer eller utfall av sekundær interesse.

Tabell 16. Epidemiologiske studier av kinoloner til gravide						
Referanse	Land (studieperiode)	Studie-design	Studiepopulasjon	Eksposering	Parametre undersøkt	Resultat
Cooper 2009	USA 1985-2000	Kohort	Data fra Tennessee Medicaid.  Studiegr: Føtal eksponering for antibiotika. n= 24 521 Kontrollgr: Føtal eksponering for erythromycin. n= 2 128 Ingen føtal eksponering for antibiotika. n= 3 400	<b>Ciprofloxacin</b> n= 588 (2,3 %)  Inndelt etter eksponeringstidspkt: De 4 første månedene Hele svangerskapet	Større misdannelser  Subanalyser for 6 spesifikke typer misdannelser	Risiko for større misdannelser, 4 første måneder: RR 0.64 (0.31-1.30) Risiko for større misdannelser, hele svangerskapet: RR 0.97 (0.58-1.63)
Wogelius <sup>97</sup> 2005	Danmark 1991-2003	Kohort	Data fra The Danish National Health Service, The Medical Birth Registry og The county Hospital Discharge Registry.  Studiegr: Gravide med reseptuttak på fluorokinoloner. n= 217 Kontrollgr: Gravide uten reseptuttak på fluorokinoloner. n= 151 941	<b>Fluorokinoloner*</b>  Studiegr: Ekspontert 30 dager før befruktning eller i 1. trimester. n= 130 Totalt i svangerskapet. n= 87  Eksposeringstidspkt angitt i svangerskapsuker.	Medfødte misdannelser Misdannelser i skjelettet For tidlig fødsel	Risiko for en eller flere misdannelser 30 dager før befruktning eller i 1. trimester: PR 0.70 (0.30-2.00) Risiko for misdannelser i skjelettet 30 dager før befruktning eller i 1. trimester: PR 2.20 (0.70-6.70) Risiko for tidlig fødsel ved eksponering på et vilkårlig tidspunkt i sv.skapet: PR 1.40 (0.60-3.20)
Larsen <sup>98</sup> 2001	Danmark 1991-1998	Kohort	Data fra Prescription Database og Birth Registry in Denmark.  Studiegr: Gravide med reseptuttak på fluorokinoloner. n= 57 Kontrollgr: Gravide uten reseptuttak på fluorokinoloner. n=17 259	<b>Fluorokinoloner</b> n= 57  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1.trimester (82 %), hele svangerskapet	Medfødte misdannelser For tidlig fødsel Lav fødselsvekt	Risiko for en eller flere misdannelser: RR 1.30 (0.30-5.30) Risiko for tidlig fødsel: RR 1.53 (0.62-3.80) Risiko for lav fødselsvekt: RR 1.17 (0.15-8.90)
Loebstein <sup>99</sup> 1998	Canada  Studieperiode ikke oppgitt.	Kasus-kontroll	Data fra fire teratologisentre i Toronto, Florida, Philadelphia og Milano. Innringere til hjelpetlf.  Kasusgr: Gravide eksponert for fluorokinoloner. n= 200 Kontrollgr: Gravide eksponert for ikke-teratogene antibiotika. n= 200	<b>Fluorokinoloner</b>  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 4.-13. gestasjonsuke n= 136 2.trimester n= 34 3.trimester n= 30	Større misdannelser Av sekundær interesse: Levende fødte Antall spontan/ terapeutisk aborter Dødfødsler Gestasjonsalder ved fødsel Fødselsvekt Føtalt stress	Risiko for større misdannelser 4. – 13. uke: RR 0.85 (0.21-3.49)  Ingen signifikante sammenhenger for sekundære utfallsvariable

Tabell 16. Epidemiologiske studier av kinoloner til gravide						
Schaefer <sup>100</sup> 1996	Tyskland  1986- 1994	Kohort	Data fra The European Network of Teratology Information Service (ENTIS). Innringere til hjelpetlf.  Studiegr: Gravide eksponert for kinoloner. n= 549	<b>Kinoloner</b>  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. trimester n= 509 Senere i svangerskapet n= 22 Ukjent eksponeringstidspkt n= 18	Medfødte misdannelser	Antall medfødte misdannelser generelt for kinoloner: 4.9 % (n= 19) Antall medfødte misdannelser isolert i ofloxacin gruppen: 11.5 % (n= 7/61)
Berkovitch <sup>101</sup>  1994	Canada  1989- 1992	Kohort	Data fra The Motherisk Program.  Studiegr: Gravide eksponert for kinoloner. n= 38 Kontrollgr: Gravide eksponert for et ikke-teratogent antibiotika. n= 38	<b>Kinoloner</b>  Norfloxacin n= 28 Ciprofloxacin n= 10  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. trimester n= 35 (92 %)	Medfødte misdannelser	Risiko for medfødte misdannelser: 0 % (n=0 )

### Ciprofloxacin

Ciprofloxacin penetrerer både gynekologisk og prostatisk vev, men har pr. i dag ikke vist seg å ha reproduktive effekter. En overgang av ciprofloxacin over placenta er vist i dyreforsøk med kaniner. Konsentrasjonen som passerte var liten i forhold til mors nivå. Et apeforsøk med 200 mg/kg ciprofloxacin viste ingen tegn til skader på fosteret. Kinoloner generelt har høy affinitet for beinvev og unge hunder, rotter og mus har utviklet artropati med bruskerosjon. En hypotese basert på disse dyredata samt noen få humanrapporter er grunnlaget for mistanken om utvikling av artropati og tendinitt hos både barn og voksne ved eksponering for ciprofloxacin.

De fleste studier ser på kinoloner under ett. Cooper 2008 har imidlertid sett spesifikt på ciprofloxacin med 588 eksponerte pasienter. Resultatene fra denne studien viste ingen økt risiko for misdannelser (tabell 16).

### Ofloxacin

Ofloxacin passerer over placenta. Reproduktive studier i rotter og kaniner viser ingen økning i antall misdannelser. Høye doser (1600 mg/kg i rotter og 160 mg/kg i kaniner) var imidlertid toksisk for både mor og foster i begge raser.

For kinoloner finnes det seks relevante epidemiologiske studier med totalt 1100 eksponerte pasienter (se tabell 16). Studiene er samsvarende og ingen av dem viser en økt risiko for misdannelser, heller i skjelett- eller muskelvevet.

#### **4.2.9.3 Anbefalinger**

Det er tilsvarende retningslinjer for både ciprofloxacin og ofloxacin med hensyn til bruk i svangerskapet (tabell 17), men anbefalingene for hvert virkestoff varierer. Årsaken til de restriktive anbefalingene er trolig reproduksjonstoksikologiske funn i dyrestudier der det er sett effekter på brusk under utvikling.

Tabell 17. Anbefalinger for bruk av kinoloner under graviditet							
Virkestoff  Kinoloner	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbook 2007	Schaefer C.
Ciprofloxacin	C	B3	B:3	Skal ikke brukes under graviditet	Ingen kilder viser risiko for misdannelser. Nytte/risiko vurdering	Ingen holdepunkter for fosterskade. Varierende føto- /embryotoksiske effekter i dyreforsøk.	2,2,2
Ofloxacillin	C	B3	B:3	Skal ikke brukes under graviditet	Ingen dokumenter	Se ciprofloxacin	Se ciprofloxacin.

#### 4.2.10 Kinoloner – Ammeperiode

##### 4.2.10.1 Studier

Da ciprofloxacin og ofloxacin kom på markedet var behandling i ammeperioden kontraindisert grunnet potensielle problemer sett i dyrestudier som artropati og andre uheldige utfall (eks. fototoksisitet). Kinoloner går over i morsmelk, men det er varierende opplysninger om hvor stor dose som gjenfinnes i morsmelk. Det er publisert enkelte kasuistikker som beskriver konsentrasjonsovergang i morsmelk. Resultatene varierer for hver enkelt rapport. I følge den godkjente preparatomtalen er overgangen av ciprofloxacin på 2- 8 % av terapeutisk dose. Et annet oppslagsverk mener ofloxacin gjenfinnes i morsmelk i nivåer tilsvarende mors serum.

#### 4.2.10.2 Anbefalinger

Det er stort sett samsvar mellom anbefalingene fra de internasjonale og nasjonale instansene, men grunnlaget for anbefalingene varierer (tabell 18). Svenske FASS begrunner sine retningslinjer med at ciprofloxacin akkumuleres i morsmelk og anbefaler en pause i ammingen. FDA påpeker også den ukjente absorpsjonsmekanismen til barnet. Norsk legemiddelhåndbok 2007 er restriktive, men begrunner sine anbefalinger med en potensiell påvirkning av barnets tarmflora. De kommenterer i tillegg behandlingsvarighet (bruk i korte perioder).

Tabell 18. Anbefalinger for bruk av kinoloner i ammeperioden							
Virkestoff  Kinoloner	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbok 2007	Schaefer C.
Ciprofloxacin	Ukjent absorpsjonsmengde til barnet. Mulige bivirkninger. Nytte- risikovurdering	-	III	Skal ikke brukes under amming.	Går over i morsmelk. Bør tilpasses ifht tidspunkt for amming.	2,3	2
Ofloxacillin	Mulige bivirkninger hos barnet. Nytte- risikovurdering.	-	III	Skal ikke brukes under amming.	Ingen dokumenter	2,3	Se ciprofloxacin

#### 4.2.11 Linkosamider- Svangerskap

##### 4.2.11.1 Innledning

Klindamycin er et linkosamid som blant annet brukes av pasienter allergisk mot penicilliner. Klindamycin hemmer bakterienes proteinsyntese ved å påvirke bakterienes ribosomer og er bakteriostatisk ved lave konsentrasjoner og baktericid ved høye konsentrasjoner. I Norge brukes klindamycin både lokalt og systemisk. Systemisk eksponering for klindamycin etter administrasjon med vagitorier er lavere enn den som oppnås ved en terapeutisk dose av klindamycin gitt peroralt eller intravenøst.

#### **4.2.11.2 Studier**

Klindamycin passerer placenta og gjenfinnes hos fosteret i konsentrasjoner opp mot 50 % av mors serum.<sup>102</sup> Det finnes ingen relevante epidemiologiske studier for klindamycin for verken peroral- eller gynekologisk bruk.

Den kliniske dosen av klindamycin ved bruk av vagitorier er 22,5 ganger lavere, regnet som mg/m<sup>2</sup>, enn det dosenivå som ikke har gitt påvisbare effekter i dyreforsøk.

Fertilitetsstudier på rotte behandlet oralt med klindamycin opptil 300 mg/kg/dag (22,5 ganger høyere enn human eksponering basert på mg/m<sup>2</sup>) viste ingen effekt på fertilitet eller parringsevne. I en musestamme kunne man observere ganespalte hos behandlede foster, denne effekten forekom ikke hos andre musestammer eller andre arter, og vurderes derfor til å være en stammespesifikk effekt.

Oral bruk av klindamycin for å hindre for tidlig fødsel som følge av en bakteriell infeksjon er studert for å se på effekten av legemiddelbehandling<sup>103</sup>. Det er også gjort studier der man ser på effekten av klindamycin for å hindre lav fødselsvekt<sup>104</sup>. Disse studiene har fokusert på terapi og man har ikke studert mulige teratogene effekter. Det er imidlertid ikke rapportert om tilfeller av misdannelser.

#### **4.2.11.3 Anbefalinger**

De internasjonale og nasjonale retningslinjene er samstemte i sine anbefalinger; Klindamycin representerer liten eller ingen risiko ved bruk i svangerskapet (tabell 19).

Tabell 19. Anbefalinger for bruk av linkosamider under graviditet							
Virkestoff  Linkosamider	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbook 2007	Schaefer C.
Klindamycin	B	A	B:1	Ingen eller liten risiko	Ingen dokumenter	Ingen holdepunkter for teratogen effekt.	Kan brukes dersom penicilliner, erytromycin og cefalospori ner ikke har effekt.

## 4.2.12 Linkosamider- Ammeperiode

### 4.2.12.1 Studier

Klindamycin er vannløselig og binder seg ca. 60-95 % til plasmaproteiner. Dette er egenskaper som tilsier at klindamycin har en begrenset distribusjon i morsmelk.

Det finnes ingen studier som har undersøkt klindamycin i ammeperioden i relasjon til uheldige effekter hos barnet. På tross av klindamycins fysiokjemiske egenskaper viser de begrensede data en konsentrasjonsovergang i morsmelk som tilsier en effektiv oral absorpsjon og dermed målbare konsentrasjoner i det brystnærte barnet. Likevel er det grunn til å tro at den terapeutiske dosen i diebarnet er begrenset (ca. 1/10 av den terapeutiske dosen for spedbarn)<sup>105</sup>. Det finnes et begrenset antall publiserte rapporter som ser på distribusjon av klindamycin til morsmelk. To rapporter beskriver konsentrasjonsovergang til morsmelk (tabell 20).

Tabell 20. Overgang til morsmelk ved bruk av linkosamider		
Virkestoff	Overgang til morsmelk	Påvirkning av barnet
<b>Klindamycin (P.O)</b> <sup>106</sup> 150 mg x 3 i max 7 dg, n= 5	Målte konsentrasjoner: <0.5 og 3.1 mg/L	Ingen opplysning
<sup>107</sup> 300 mg hver 6. time, n= 2	1.7 – 1 mg/L ved hhv 3 og 7 t	Ingen opplysning



#### 4.2.12.2 Anbefalinger

Med unntak av Norsk legemiddelhåndbok gjelder anbefalingene systemisk bruk av klindamycin (tabell 21). Den godkjente preparatomtalen angir en maksimalkonsentrasjon i brystmelk på 3.1 µg /ml ved systemisk administrasjon. Det er beregnet at barnets dose vil være i størrelsesorden 0.6 mg/kg/d, noe som er 7% av terapeutisk dose. Ut ifra dette utelukker ikke preparatomtalen i Felleskatalogen uheldige påvirkninger på diebarnet og er således grunnlaget for anbefalingen. FASS og Legemiddelhåndboken referer også til en konsentrasjonsovergang i morsmelk som kan påvirke barnet ved terapeutiske doser til moren.

Tabell 21. Anbefalinger for bruk av linkosamider i ammeperioden							
Virkestoff Linkosamider	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbok 2007	Schaefer C.
Klindamycin	Overgang i morsmelk.	-	III	Skal ikke brukes under amming.	Ingen dokumenter	2,3	Kan brukes

#### 4.2.13 Nitrofurantoin- Svangerskap

##### 4.2.13.1 Innledning

Nitrofurantoinderivater er kjemoterapeutika med et bredt antibakterielt spekter. Nitrofurantoin absorberes hurtig fra mage-tarm kanalen og gjenfinnes i urinen i løpet av 30 min

Nitrofurantoin brukes ikke mot systemiske infeksjoner på grunn lav konsentrasjon i blod, men til behandling av bla asymptomatisk bakteriuri som sees i 5-10 % av gravide. Avhengig av konsentrasjonen virker den bakteriostatisk eller baktericid i urinen. 20-40 % av disse gravide vil ubehandlet få akutt pyelonefritt<sup>108</sup>. For fosteret kan en ubehandlet UVI hos mor gi lav fødselsvekt, prematuritet og økt morbiditet.

Nitrofurantion kan gi hemolytisk anemi hos pasienter som mangler enzymet glukose-6-fosfat dehydrogenase (G6PD)<sup>109</sup>. I røde blodceller er glutatation og glutatationperoksidase viktig for reduksjon av hydrogenperoksyd til vann og oksygen. Glutatationdisulfid som dannes reduseres tilbake til glutatation av nikotinamidadenindinukleotidfosfat (NADPH) og enzymet glutatationreduktase. Dersom man mangler G6PD vil man ha et redusert nivå av NADPH som

dermed indirekte gir et økt hydrogenperoksydnivå. Dette kan føre til hemolyse av røde blodceller. Foster hos mor med denne diagnosen skal derfor være under oppsyn grunnet økt risiko for intrauterin anemi ved eksponering for nitrofurantoin. Tilsvarende har det vært rettet mistanke om at overføring av nitrofurantoin til placenta kan gi føtal hemolyse siden erytrocytter hos foster har lite glutathionreduktase i utgangspunktet.

Det er rettet mistanke rundt bruk av nitrofurantion og risiko for kraniosynostose.

Kraniosynostose er en misdannelse hos barn som skyldes for tidlig lukking av en eller flere kraniesuturer. Misdannelsen fører til både funksjonell og mental svekkelse av barnet. En mulig årsaksmekanisme relateres til en iskemi- eller reperfusjonsskade. Fullstendig virkningsmekanisme er ikke kartlagt<sup>110</sup>.

#### **4.2.13.2 Studier**

For nitrofurantoin finnes det tre relevante epidemiologiske studier med totalt 3978 eksponerte pasienter<sup>110,111,112</sup> (tabell 22). Källen 2003 undersøker ti legemiddelgrupper hvorav nitrofurantoin befinner seg i gruppen ”urinveisantiseptikum”. Hovedfokus i denne studien er mors eksponering for de utvalgte legemidlene i relasjon til kardiovaskulære misdannelser hos fosteret. Studien gjør dessuten subanalyser for 15 spesifikke typer kardiovaskulære misdannelser. Czeizel 2001 har undersøkt risiko for å utvikle en eller flere typer misdannelser med subanalyser for 22 spesifikke typer. Gardner 1998 ser på sammenhengen mellom kraniosynostose og pre- og postnatal eksponering av legemidler hvorav nitrofurantoin var en av substansene. Eksponeringstidspunkt er kun opplyst i to av studiene, og behandlingsvarighet og dosering gjengis kun i den ungarske studien (300-400 mg/dag i gj.snitt 6 dager).

Tabell 22. Epidemiologiske studier av nitrofurantoin til gravide						
Referanse	Land (studieperiode)	Studie design	Studiepopulasjon	Eksposering	Parametre undersøkt	Resultat
Källen <sup>111</sup> 2003	Sverige  1995-2002	Kasus-kontroll	Data fra det svenske fødselsregister.  Kasusgr: Spedbarn med kardiovaskulære misdannelser uten kjent kromosom anomali n=5015 Kontrollgr: Spedbarn født i Sverige mellom 1995-2001. n= 577 730	<b>Nitrofurantoin</b> n= 2 060  Eksposeringstidspkt: 1. trimester	Kardiovaskulære misdannelser  Subanalyser for 15 spesifikke typer kardiovaskulære misdannelser	Risiko for misdannelse ventrikulær septum: OR 1.79 (1.08-2.98) Risiko for misdannelse atrial septum: OR 0.86 (0.10-3.10)
Czeizel <sup>112</sup> 2000	Ungarn  1980-1996	Kasus-kontroll	Data fra The Hungarian Case-Control Surveillance of congenital Abnormalities.  Kasusgr: Spedbarn med medfødte misdannelser. n=22 865 Kontrollgr: n= 38 151	<b>Nitrofurantoin</b> Kasusgr: n= 774 (3.4 %) Kontrollgr: n=1 079 (2.8 %)  Inndelt etter eksposeringstidspkt: 1. måned, 2.-3. måned, 4.-9.måned	Medfødte misdannelser  Subanalyser for 22 spesifikke typer misdannelser	Risiko for en eller flere misdannelser: OR 1.20 (1.10-1.40)
Gardner 1997	USA  1986-1989	Kasus-kontroll	Data fra The Colorado Department of Health.  Kasusgr: Spedbarn med kraniosynostose. n=212 Kontrollgr: n=291	<b>Nitrofurantoin</b> Kasusgr: n=34 (16 %) Kontrollgr: n=31 (11 %)  Eksposeringstidspkt ikke angitt	Kraniosynostose	Risiko for kraniosynostose: OR 1.63 (0.97-2.75)

Nitrofurantoin viste ingen reproduktiv toksisitet i dyreforsøk på rotter og mus. En gruppe rapporterte imidlertid om en signifikant økning i antall misdannelser hos avkom til mus ved eksponering av nitrofurantoin femti ganger human dose, men type misdannelser er ikke beskrevet.

Det finnes tre relevante epidemiologiske studier for nitrofurantoin. Gardner 1997 som hadde hovedfokus på kraniosynostose antyder en svak assosiasjon mellom diagnosen og eksponering for nitrofurantoin. Likevel vurderes resultatet til ikke å være statistisk signifikant. Källen 2003 fant en økt risiko for misdannelser i ventrikulær septum. Studien konkluderer likevel med at det ikke foreligger en reel risiko og begrunner dette med den multiple sammenligningssituasjonen og en assosiasjon med underliggende sykdom. Czeizel 2000 fant en økt risiko for en eller flere misdannelser, men anser ikke resultatet som statistisk signifikant grunnet recall bias og konfunderende faktorer.

Det er ikke funnet relevante studier som ser på risikoen for utvikling av hemolytisk anemi.

#### **4.2.13.3 Anbefalinger**

Retningslinjene for bruk av nitrofurantoin i svangerskapet varierer for de ulike instansene med forskjellige begrunnelser for kategoriseringene (tabell 23). Legemiddelhåndboken vektlegger mutagene funn i in vitro forsøk og tilrår tilbakeholdenhet i 1. trimester. Felleskatalogen nevner ikke tilbakeholdenhet i 1. trimester, men henviser til risikoen for utvikling av hemolytisk anemi ved eksponering sent i svangerskapet eller i nyfødtp perioden. FDA begrunner også sin klassifisering med dette og anbefaler varsomhet ved bruk av nitrofurantoin de siste 2-4 ukene av svangerskapet. I Sverige (FASS) er nitrofurantoin kontraindisert siste del av svangerskapet grunnet risikoen for hemolytisk anemi.

Tabell 23. Anbefalinger for bruk av nitrofurantoin under graviditet							
Virkestoff Nitrofuranderivater	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbok 2007	Schaefer C.
Nitrofurantoin	B	A	C	Liten risiko	Kan gis til gravide og det er relativt godt grunnlag for å anta at det ikke har teratogen effekt i menneske.	Ingen holdepunkter for teratogen effekt. Tilbakeholdenhet 1. trimester pga mutagene effekter in vitro.	2,2,2

#### 4.2.14 Nitrofurantoin- Ammeperiode

##### 4.2.14.1 Studier

Det finnes ingen studier som har hovedfokus på mors eksponering for nitrofurantoin i ammeperioden og uheldige utfall for diebarnet. Basert på de fysiokjemiske karakteristikene som svakt vannløselig og en bindingsgrad til plasmaproteiner på 20 -60 % skulle man kunne anta at distribusjon til morsmelk er minimal<sup>117</sup>. En publisert studie der hensikten var å måle konsentrasjon av nitrofurantoin i morsmelk, belyser risikoen for hemolytisk anemi i det brystnærtebarn. Som for svangerskap kobles dette opp mot en mangel på enzymet glukose-6-fosfat dehydrogenase (G6PD). Studien fant ut at det oppnås konsentrasjoner i morsmelk som overgår nivåene i serum. Den forventede melk/serum (M/S) ratioen var estimert til 0.28, men studien observerte en M/S ratio på 6.21. På grunn av dette funnet uttrykte forfatterne bekymring for diebarn yngre enn én måned grunnet deres reduserte nivå av glutathionreduktase eller diebarn med en G6PD-mangel<sup>108</sup>.

##### 4.2.14.2 Anbefalinger

FDA, FASS og Felleskatalogen anbefaler en tilbakeholdenhet ved bruk av nitrofurantoin i ammeperioden (tabell 24). Alle begrunner sine anbefalinger med risikoen for utvikling av hemolytisk anemi i diebarn yngre enn én måned grunnet et redusert nivå av glutathion i erythrocytter. Norsk legemiddelhåndbok opplyser at overgang av nitrofurantoin til morsmelk er minimal og mener substansen er forenlig med amming.

Tabell 24. Anbefalinger for bruk av nitrofurantoin i ammeperioden							
Virkestoff Nitrofuranderivater	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbook 2007	Schaefer C.
Nitrofurantoin	Overgang i morsmelk. Mulige uheldige utfall hos barn under en måned. Nytte- risikovurdering.	-	III	Bør ikke brukes	Liten sannsynlighet for skadelige effekter.	2	2

#### 4.2.15 Første generasjons cefalosporiner - svangerskap

##### 4.2.15.1 Innledning

Cefalosporiner tilhører gruppen betalaktam antibiotika. Farmakokinetikken og de antibakterielle egenskapene er forskjellig fra penicillinene. Cefalexin er et semi-syntetisk første-generasjons cefalosporin som virker ved å hemme bakterienes celleveggsyntese og har en baktericid effekt. Cefalexin passerer gjennom placenta og kan oppnå terapeutiske nivåer i fostervannet og føtalt vev. Ved administrasjon av 1 g oral dose var konsentrasjonen i fostervannet 34 µg/ml etter 1 time, 11 µg/ml etter 4 timer og 13 µg/ml etter 6 timer.

##### 4.2.15.2 Studier

Reproduksjonsstudier er utført på mus og rotter med administrasjon av 0,6 og 1,5 ganger maksimum human daglig dose. Resultatene viste ingen skade på foster<sup>113</sup>.

Det er gjort én studie som ser på risiko for fosterskader av cefalosporiner<sup>114</sup> (tabell 25). 34 % av studiepopulasjonen hadde brukt cefalexin (250-500 mg x 4 i 6-14 dager). Studien undersøker risiko for utvikling av en eller flere typer misdannelser med analyser for 14 spesifikke typer. Eksponeringstidspunkt er beskrevet og de fleste hadde fått behandlingen i 2. og 3. svangerskapsmåned.

Tabell 25. Epidemiologisk studie av cefalosporiner til gravide						
Referanse	Land (studieperiode)	Studie-design	Studiepopulasjon	Eksposering	Parametre undersøkt	Resultat
Czeizel 2001	Ungarn 1980-1996	Kasus-kontroll	Data fra The Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities.  Kasusgr: Foster/spedbarn med misdannelser. n= 22 865 Kontrollgr: Spedbarn <i>uten</i> medfødte misdannelser. n= 38 151	Cefalosporiner n=764 <b>Cefalexin</b> n= 263 (34 %)  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. – 9. måned	Medfødte misdannelser  Subanalyser for 24 spesifikke typer misdannelser	Risiko for en eller flere misdannelser: OR 1.2 (0.8-1.7) Risiko for hjertemisdannelser: OR 1.9 (1.1-3.3) Risiko for klumpfot: OR 1.8 (0.9-3.7)

Studien med 263 eksponerte pasienter viser ingen økt risiko for medfødte misdannelser eller toksiske effekter på fosteret.

#### 4.2.15.3 Anbefalinger

De internasjonale og najsjonale retningslinjene betrakter cefalexin som trygt å bruke i svangerskapet (tabell 26).

Tabell 26. Anbefalinger for bruk av første generasjons cefalosporiner under graviditet							
Virkestoff Første generasjons cefalosporiner	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories	FASS	Felleskatalog en 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbok 2007	Schaefer C.
Cefalexin	B	A	A	Liten eller ingen risiko.	Ingen klare anbefalinger	Ansees som trygge.	1,1,1

#### 4.2.16 Første generasjons cefalosporiner- Ammeperioden

##### 4.2.16.1 Studier

Det er ingen tilgjengelige studier som ser på påvirkning av det brystnærte barn ved mors eksponering for cefalexin. Konsentrasjon i morsmelk er undersøkt blant seks kvinner (tabell 27). Cefalexin går over i morsmelk i små mengder og diebarnet eksponeres for ubetydelige doser<sup>115</sup>. Likevel gjelder samme teoretiske problemstilling som for penicilliner ved at en påvirkning av diebarnets GI-traktus ikke kan utelukkes.

Tabell 27. Overgang til morsmelk ved bruk av cefalexin		
Virkestoff	Overgang til morsmelk	Påvirkning av barnet
<b>Cefalexin</b> 1000 mg P.O (n= 6)	Høyeste målte konsentrasjoner: 0.51 µg/ml (4-5 t) Gj.snitt M/P 0.008 (1t), 0.021 (2t), 0.14 (3t)	Opplysninger mangler

##### 4.2.16.2 Anbefalinger

Retningslinjene samstemmer og angir at cefalexin er forenlig med amming (tabell 28). FDA og RELIS påpeker i midlertid den teoretiske problemstillingen med en påvirkning av barnets GI-traktus.



Tabell 28. Anbefalinger for bruk av første generasjons cefalosporiner i ammeperioden							
Virkestoff Første generasjons cefalosporiner	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbook 2007	Schaefer C.
Cefalexin	Brukes med forsiktighet	-	II	Går over. Liten sannsynlighet for skadelige effekter	Forsiktighet bør utøves grunnet påvirkning av mage- tarmfunksjon.	1	1

#### 4.2.17 Andre antibakterielle midler- Svangerskap

##### 4.2.17.1 Innledning

Metenamin er et prodrug som spaltes raskt i urinen til formaldehyd, den antimikrobielle komponenten, og ammoniakk.

##### 4.2.17.2 Studier

Det er ingen tilgjengelige studier som ser på metenamins teratogene potensiale ved bruk i svangerskap. I følge den godkjente preparatomtalen finnes det ingen holdepunkter for forsterskader. Det er ikke rapportert om misdannelser i dyrestudier.

##### 4.2.17.3 Anbefalinger

På grunn av manglende dokumentasjon og begrenset erfaring velger FDA og Schaefer en restriktiv kategorisering. De øvrige instansene mener metenamin er trygt å bruke under svangerskapet (tabell 29).

<b>Tabell 29. Anbefalinger for bruk av andre antibakterielle midler under graviditet</b>							
<b>Virkestoff</b>  <b>Andre antibakterielle midler</b>	<b>FDA Pregnancy Categories</b>	<b>ADEC Pregnancy Categories (Australia)</b>	<b>FASS</b>	<b>Felleskatalogen 2008</b>	<b>RELIS</b>	<b>Norsk legemiddel håndbok 2007</b>	<b>Schaefer C.</b>
Metenamin	C	-	A	Liten risiko	Ingen dokumenter	Ingen holdepunkter for teratogen effekt.	Kontraindisert.

#### **4.2.18 Andre antibakterielle midler- Ammeperiode**

##### **4.2.18.1 Innledning**

Metenamin går over i morsmelk og maksimumkonsentrasjoner er blitt målt etter en time (tall ikke oppgitt).

##### **4.2.18.2 Studier**

Det finnes ingen tilgjengelige studier som ser på uheldige effekter i diebarnet ved mors eksponering for metenamin i ammeperioden. Det er heller ikke funnet rapporter som beskriver uønskede effekter hos barnet.

##### **4.2.18.3 Anbefalinger**

Samtlige instanser opplyser at metenamin går over i morsmelk, men at sannsynligheten for uheldig påvirkning av diebarnet er liten (tabell 30).

**Tabell 30. Anbefalinger for bruk av andre antibakterielle midler i ammeperioden**

Virkestoff  Andre antibakterielle midler	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbok 2007	Schaefer C.
Metenamin	Overgang i morsmelk. Kan påvirke brystbarnet.	-	II	Går over. Liten sannsynlighet for skadelige effekter	Liten sannsynlighet for skadelige effekter	2	Ingen tilstrekkelige studier.

#### **4.2.19 Kloramfenikol øyesalve/øyedråper- Svangerskap**

##### **4.2.19.1 Innledning**

Kloramfenikol er et bakteriostatisk antibiotikum som vesentlig brukes som lokal behandling ved infeksjoner i konjunktiva. Kloramfenikol passerer placenta.

##### **4.2.19.2 Studier**

Gentoksisitetstester utført i humane celler samt celler fra gnagere har indikert en toksisk effekt kun ved administrasjon av konsentrasjoner 25 ganger så høy som de maksimale kliniske doser. Ingen andre dyrestudier har vist økt innsidens av medfødte misdannelser.

Kloramfenikol metaboliseres i leveren ved glukuronidering. Foster og spedbarn har imidlertid ikke fullt utviklet glukuronideringsevne og det finnes teoretiske holdepunkter for at systemisk eksponering sent i svangerskapet kan gi "gray baby syndrome". Lav glukuronideringskapasitet er en medvirkende årsak til dette syndromet. Risiko for overdosering er tilstedet, men det er imidlertid en lav konsentrasjon av kloramfenikol i øyedråper og øyesalve og den systemiske eksponeringen blir veldig liten. Det forventes derfor ingen betydelig overgang av kloramfenikol til fosteret<sup>116</sup>.

Det finnes ingen relevante epidemiologiske studier for kloramfenikol til okkult bruk.

### 4.2.19.3 Anbefalinger

FDA skiller ikke sine anbefalinger mellom systemisk og lokal bruk (tabell 31). Begrunnelsen for den restriktive kategoriseringen er risikoen for utvikling av ”gray baby syndrome”. Det samme gjelder Schaefer. De øvrige instansene begrunner sine anbefalinger for lokal bruk med at den systemiske eksponeringen av kloramfenikol er såpass liten og dermed ikke utgjør en risiko for fosteret.

Tabell 31. Anbefalinger for bruk av kloramfenikol under graviditet							
Virkestoff Antiinfektiva	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbok 2007	Schaefer C.
Kloramfenikol	C	A	B:2	Liten systemisk eksponering. Liten risiko for skadelige effekter.	Lokal bruk: Trygt	Lokal bruk: Kan brukes	Ingen anbefaling for lokal bruk

### 4.2.20 Kloramfenikol øyesalve/øyedråper – Ammeperiode

#### 4.2.20.1 Studier

Det finnes ingen tilgjengelige studier som ser på lokal bruk av kloramfenikol og uheldige effekter hos det brystnærte barn. De fleste rapporter som beskriver kloramfenikols overgang til morsmelk baseres på oral administrasjon. Dette gjelder også dokumentasjon på risiko for diebarnet ved bruk av substansen i ammeperioden. Det skilles ikke mellom oral og lokal bruk, men man antar at den systemiske eksponeringen ved okulær bruk er såpass liten at det ikke påvirker diebarnet.

#### 4.2.20.2 Anbefalinger

FASS og Felleskatalogen begrunner sine restriktive anbefalinger med at det ikke foreligger fullstendig dokumentasjon på den systemiske eksponeringen ved lokal bruk av kloramfenikol (tabell 32). Norsk legemiddelhandbok og RELIS konkluderer med at det må skilles mellom lokal og oral bruk og at kloramfenikol salve/øyedråper trygt kan brukes av mor som ammer.

Tabell 32. Anbefalinger for bruk av kloramfenikol i ammeperioden							
Virkestoff Antiinfektiva	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbok 2007	Schaefer C.
Kloramfenikol	Ingen anbefaling for lokal bruk	-	III	Skal ikke brukes under amming.	Lokal bruk: trygt	2	Ingen anbefaling for lokal bruk

## 4.2.21 Protozomidler- Svangerskap

### 4.2.21.1 Innledning

Annen ATC-gruppe: Midler til peroral behandling av amøbesykdommer og andre protozosykdommer.

Gruppen omfatter metronidazol som er et nitroimidazolderivat som omdannes til aktive metabolitter og hemmer DNA-syntesen hos mikroorganismer. Substansen passerer lett over i placenta og finnes i det føtale blod i lignende konsentrasjoner som i morens blod.

### 4.2.21.2 Studier

Metronidazol kan ha mutagene og karsinogene egenskaper. Dette er implisert i in-vitro forsøk og i noen dyrestudier. På bakgrunn av dette er det mistanke om at metronidazol kan øke risikoen for medfødte misdannelser og cancer. Embryotoksiske og teratogene effekter er undersøkt i en rekke forsøksdyr. Positive indikasjoner for teratogene effekter ble sett i forsøk på gnagere, men duplikatstudier fikk ikke samme resultat som originalstudien. De mutagene effektene er studert i humane celler ved eksponering av høye doser metronidazol og resultatene viste ingen økt risiko for mutagene effekter.

Det finnes en rekke rapporter som indikerer at det ikke er økt risiko for misdannelser ved eksponering av metronidazol i svangerskapet. De fleste studier baserer seg på metronidazolbehandling ved indikasjonen trichomonas vaginalis. Det finnes imidlertid fem relevante epidemiologiske studier med totalt 83 161 eksponerte pasienter som har sett på risikoen for en eller flere typer misdannelser ved oral bruk av metronidazol hos gravide<sup>117,118,119,120,121</sup> (tabell 33). To av studiene (Czeizel 1998, Piper 1993) gjør dessuten

subanalyser for spesifikke typer misdannelser. En av studiene (Tapa 1998) ser spesifikt på risikoen for cancer ved prenatal eksponering av legemidlet og gjør subanalyser for leukemi, CNS-tumor og neuroblastoma. Eksponeringstidspunkt er angitt i alle studiene.

Behandlingsvarighet og dosering er kun gjengitt i Czeizel 1998 (2 g én gang eller 250 mg x 3 i 7 dg).

Tabell 33. Epidemiologiske studier av metronidazol til gravide						
Referanse	Land (studie-periode)	Studie-design	Studiepopulasjon	Eksposering	Parametre undersøkt	Resultat
Diav-Citrin 2001	Israel 1989-1998	Kohort	Data fra teratologisenter i Israel.  Studiegr: Kvinner eksponert for metronidazole. n=228 Kontrollgr: Kvinner eksponert for ikke-teratogene legemidler. n= 629	<b>Metronidazol</b> n= 228  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. trimester (86,2 %) 2. trimester (9,8 %) 3. trimester (4,0 %)	Større misdannelser	Risiko for større misdannelser: RR 1.13 (0.30-4.23) Risiko for større misdannelser under organogenesen: RR 1.67 (0.45-6.21)
Sørensen 1999	Danmark 1991-1996	Kohort	Data fra det danske fødselsregister og reseptregisteret.  Studiegr: Gravide med reseptuttak på metronidazole. n= 124 Kontrollgr: Gravide uten reseptuttak. n= 13 327	<b>Metronidazol</b> n= 124  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 30 dager før befruktning t.o.m 1. trimester, 2.- 3. trimester	Medfødte misdannelser For tidlig fødsel	Risiko for en eller flere misdannelser: OR 0.44 (0.11-1.81) Risiko for tidlig fødsel: OR 0.80 (0.35-1.83)
Czeizel 1998	Ungarn 1980-1991	Kasus-kontroll	Data fra the Hungarian Congenital Abnormality Registry.  Kasusgr: Spedbarn med medfødte misdannelser. n= 17 300 Kontrollgr: Friske spedbarn. n= 30 663	<b>Metronidazole</b>  Kasusgr: n= 665 Kontrollgr: n= 1 041  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1. måned, 2.-3. måned, 4.-9.måned	Medfødte misdannelser  Subanalyser for 17 spesifikke typer misdannelser	Risiko for en eller flere misdannelser: OR 1.25 (1.11-1.42) Risiko for kardiovaskulære misdannelser: OR 1.55 (1.16-2.08) Risiko for leppe-ganespalte 2. -3. måned: OR 8.54 (1.06-68.86)
Thapa 1998	USA 1975-1992	Kohort	Data fra Tennessee Medicaid og Tennessee childhood cancer database.  Studiegr: Barn eksponert for metronidazole in utero. n= 79 716 Kontrollgr: Ikke-eksponerte barn n= 1 092 980	<b>Metronidazol</b> n= 79 716  Inndelt etter eksponeringstidspkt: 1., 2. og 3. trimester	Alle typer kreft  Subanalyser for leukemi, CNS tumor, neuroblastoma	Risiko for en eller flere krefttyper: RR 0.81 (0.41-1.59) Risiko for CNS tumor: RR 1.23 (0.29-5.21) Risiko for neuroblastoma: RR 0.57 (0.18-1.82)
Piper 1993	USA 1983-1988	Kohort	Data fra Tennessee Medicaid.  Studiegr: Gravide med reseptuttak i periode 30 dager før og 120 dager etter siste normale menstruasjon. n= 1 387 Kontrollgr: Kvinner uten reseptuttak i samme periode. n= 1 387	<b>Metronidazol</b> n= 1 387  Eksposeringstidspkt: 30 dager før og 120 dager etter siste normale menstruasjon	Medfødte misdannelser  Subanalyser for 8 spesifikke typer misdannelser	Risiko for en eller flere misdannelser: RR 1.20 (0.90-1.60)

Studiene samsvarer og ingen av dem viser økt risiko for fosterskader heller ikke studien relatert til den teoretiske problemstillingen om karcinogene effekter. Czeizel 1998 fant en økt innsidens av leppe-ganespalte ved eksponering i 2. -3. trimester. Forfatteren velger likevel å se bort i fra dette og begrunner det med mulig recall bias og manglende støtte i kontrollgruppen for dem med tilsvarende diagnose.

#### 4.2.21.3 Anbefalinger

Felleskatalogen er den eneste som fraråder bruk av metronidazol i svangerskap (tabell 34). De øvrige internasjonale og nasjonal retningslinjene mener substansen trygt kan brukes i svangerskapet.

Tabell 34. Anbefalinger for bruk av metronidazol i ammeperioden							
Virkestoff Protozomidler	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbok 2007	Schaefer C.
Metronidazol	B	B2	B:2	Bør ikke brukes.	Trygt å bruke.	Ingen holdepunkter for teratogen effekt	Kan brukes. Ultralyd kan vurderes.

#### 4.2.22 Protozomidler- Ammeperiode

##### 4.2.22.1 Innledning

Metronidazol er en basisk komponent, tungt vannløselig med en lav proteinbindinggrad (ca 20 %). Disse fysiokjemiske egenskapene tilsier at metronidazol har en høy distribusjon ut i morsmelk.

##### 4.2.22.2 Studier

En irsk studie evaluerte insidensen av uønskede effekter hos det brystnærte barn der mor var eksponert for metronidazol (400 mg x 3). Plasmakonsentrasjonen i spedbarnet ble målt 4. dag av mors legemiddelbehandling og ble målt til gjennomsnittlig 1.1-2.4 mg/l. Gjennomsnittlig M/P ratio var 0.91. Man fant ingen økt risiko for uheldige utfall hos det brystnærte barn etter mors eksponering for metronidazol sammenlignet med kontrollgruppene (ampicillin/ingen



behandling)<sup>122</sup>. Disse dataene demonstrerer substansens distribusjonsevne til morsmelk, men konsentrasjonen av metronidazol i diebarnets plasma (2.4 mg/kg/dg) var under mors nivå samtidig som barnet fikk en konsentrasjon som er innenfor en normal daglig dose for spedbarnet selv (7.5-30 mg/kg/dg). Dette skulle tilsi at en kortvarig behandling med metronidazol er forenlig med amming og at mor kan opprettholde den normale ammerutinen.

Det er begrenset tilgjengelig informasjon når det gjelder metronidazols karsinogene og mutagene effekter hos det brystnærte barn. Erfaring fra bruk i klinisk praksis understøtter ikke funnene i in-vitro forsøkene. Man antar derfor at resultatene fra dyrestudiene ikke direkte kan overføres til diebarnet<sup>123 124</sup>.

#### 4.2.22.3 Anbefalinger

FDA, Felleskatalogen og norsk legemiddelhåndbok begrunner sine klassifiseringer med at metronidazol har en såpass høy overgang til morsmelk at en påvirkning av det brystnærte barn ikke kan utelukkes (tabell 35). FDA påpeker dessuten substansens karsinogene og mutagene effekter i dyreforsøk. FASS beskriver overgang i morsmelk, men regner det som usannsynlig at diebarnet blir påvirket ved terapeutiske doser.

Tabell 35. Anbefalinger for bruk av metronidazol i ammeperioden							
Virkestoff Protozomidler	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbok 2007	Schaefer C.
Metronidazol	Overgang i morsmelk. Tumorfrem kallende i dyrestudier Nytte- risikovurde ring	-	II Generelle råd kan ikke gis	Skal ikke brukes under ammig.	Ingen assosierte bivirkninger.	3	Kan brukes.

## **4.2.23 Dermatologiske antibiotika – Svangerskap**

### **4.2.23.1 Innledning**

Dermatologiske antibiotika (ATC-gruppe: D06AA/AX) absorberes i liten grad slik at den systemiske påvirkningen er lav.

### **4.2.23.2 Studier**

#### Oxytetracyklin

Dyrestudier har ikke vist reproduksjonstoksiske effekter ved lokal bruk av oxytetracyklin. Studier som ser på risiko for teratogene effekter ved mors eksponering for oxytetracyklin baseres på systemisk behandling og det er ikke funnet relevante studier for lokal bruk. Systemisk bruk av oxytetracyklin er omtalt under kapittel ”tetracykliner”.

#### Fusidinsyre

Fusidinsyre et smalspektret antibiotikum som virker ved å hemme bakterienes proteinsyntese. Den lave absorpsjonen gjennom hud indikerer at preparatet ikke kan forårsake reproduksjonstoksiske effekter. Det er ikke funnet relevante studier som ser på risiko for misdannelser ved bruk i svangerskapet.

#### Bacitracin

Bacitracin er et polypeptidantibiotikum som virker ved å hemme dannelsen av nødvendige celleveggkomponenter hos bakteriene. En dyrestudie der kylling ble matet med bacitracin gav ingen reproduktive endringer.

Teratologistudier med bacitracin er ikke utført.

### 4.2.23.3 Anbefalinger

#### Oxytetracyklin

Felleskatalogen referer til dyrestudiene som ikke viste uønskede effekter ved lokal bruk (tabell 36). Likevel oppfordrer de til en nytte-risiko vurdering grunnet risikoen for misdannelser ved systemisk eksponering for oxytetracyklin. FASS mener dermatologisk behandling med oxytetracyklin ikke utgjør noen risiko for fosteret og trygt kan brukes.

#### Fusidinsyre

Systemisk eksponering av fucidin kan fortrenge bilirubin og forårsake kjerneikterus. Norsk legemiddelhåndbok anbefaler derfor tilbakeholdenhet ved systemisk eksponering i 3. trimester. Opplysninger om lokalbehandling er ikke oppgitt. FASS og RELIS opplyser om at lokalbehandling med fusidinsyre kan brukes under hele svangerskapet uten risiko for fosteret.

#### Bacitracin

Den eneste anbefalingen for bacitracin kommer fra Norsk legemiddelhåndbok som angir en lav grad av absorpsjon ved lokal behandling og dermed liten risiko for påvirkning av fosteret.

Tabell 36. Anbefalinger for bruk av antibiotika til utvortes bruk under graviditet							
Virkestoff  Antibiotika til utvortes bruk	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Felleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbok 2007	Schaefer C.
Oxytetracyklin	Ingen opplysninger om lokal bruk	-	A	Nytte- risiko vurdering	-	Ingen opplysninger om lokal bruk	Ingen opplysninger om lokal bruk
Fucidinsyre	Ingen studier gjort på dette, derfor ingen anbefaling.	-	A	Trygt å bruke	Liten/ingen risiko	Ingen opplysninger om lokal bruk	Trygt å bruke
Bacitracin	-	-	-	-	-	Absorberes i liten grad systemisk.	-

#### **4.2.24 Dermatologiske antibiotika – Ammeperiode**

##### **4.2.24.1 Studier**

Det er ikke funnet relevante studier som ser på uønskede effekter i det brystnærte barnet ved mors eksponering for de dermatologiske antibiotika. Det er heller ikke funnet rapporter som beskriver overganger i morsmelk. Det er ikke kjent i hvilken grad lokal behandling med oxytetracyklin distribueres i morsmelk. Fucidinsyre går over i morsmelk, men den systemiske eksponeringen etter lokal bruk antas å være lav<sup>125</sup>. Bacitracin går ikke over i morsmelk, og utgjør dermed ingen risiko ved amming<sup>126</sup>.

##### **4.2.24.2 Anbefalinger**

Det er et fåtall anbefalinger fra de internasjonale og nasjonale instansene hva gjelder lokal bruk (tabell 37). Felleskatalogen referer til risikoen for uønskede effekter sett ved mors eksponering for systemisk behandling med oxytetracyklin. Derfor oppfordrer de til en nytte-risiko vurdering selv ved lokal behandling. FASS begrunner sin anbefaling med liten eller ingen risiko for påvirkning av det brystnærte barn ved terapeutiske doser.

Retningslinjene for fucidinsyre er samstemte med unntak av FDA som oppfordrer til en nytte-risiko vurdering.

Bacitracin går som nevnt ikke over i morsmelk og det foreligger derfor ingen anbefalinger.

Tabell 37. Anbefalinger for bruk av antibiotika til utvortes bruk i ammeperioden							
Virkestoff  Antibiotika til utvortes bruk	FDA Pregnancy Categories	ADEC Pregnancy Categories (Australia)	FASS	Feleskatalogen 2008	RELIS	Norsk legemiddel håndbook 2007	Schaefer C.
Oxytetracyklin	Ingen opplysninger om lokal bruk	-	II	Nytte-risiko vurdering	-	Ingen opplysninger om lokal bruk	Ingen opplysninger om lokal bruk
Fucidinsyre	Usikkert om det går over i morsmelk. Skal drøftes med legen.	-	II	Går over. Liten sannsynlighet for skadelige effekter	Trygt å bruke	2	-
Bacitracin	Ingen anbefaling	-	-	-	Ingen dokume nter	2	-

## **5. DISKUSJON**

### **5.1 SPØRREUNDERSØKELSEN**

De viktigste funnene fra undersøkelsen er:

- Over halvparten (59,4 %) hadde bevisst unnlatt å ta et legemiddel fordi hun var gravid av frykt for fosterskader
- Overestimering av risiko for fosterskader for spesifikke legemidler, matvarer og kjemikalier
- Lavere estimert risiko for spesifikke legemidler av kvinner som hadde fått behandling med medikamentet
- 62,4 % hadde hatt behov for informasjon om legemidler i svangerskapet
- Tolkning av teksten i pakningsvedlegget (Weifapenin®) medvirket til en urealistisk høy risikooppfatning for fosterskader ved bruk av legemidlet i svangerskapet

#### **5.1.1 Estimering av risiko**

De fleste kvinnene hadde en korrekt estimering av risiko for medfødte misdannelser i den generelle befolkning (baseline). Likevel tenderte kvinnene å overestimere risikoen for de spesifikke legemidlene, matvarene og kjemikaliene. Det kan være mange årsaker til dette. Etter talidomid-skandalen på 1960-tallet har det vært en økt bevisstgjøring rundt legemidler til gravide og ammende i frykt for potensielle fosterskader. Likevel er det fortsatt begrenset informasjon om sikkerhet ved bruk av legemidler i svangerskapet og det hersker ofte stor usikkerhet om hvilke legemidler man kan eller ikke kan bruke. Disse signalene kan overføres fra helsepersonell til de gravide ved rådgivning og være med på å skape usikkerhet angående eksponering i svangerskapet.. Gravide benytter seg også ofte av internett for å søke informasjon i svangerskapet. Informasjonen som fremkommer i søketjenestene eller debattforum er sjelden objektiv eller evidensbasert, og kan bidra til økt forvirring eller frykt.

Resultater fra studien viser at kvinnene har en særlig høy risikooppfatning for nikotin, alkohol i 1. trimester, antidepressiva, sovemedisin/beroliggende og matvarene rakfisk og muggost. Det er allment kjent i Norge at gravide ikke skal drikke alkohol, røyke eller spise rakfisk (fare for listeriainfeksjon). Dette reflekterer derfor anbefalingene fra norske helsemyndigheter om å avstå fra rusmidler og visse typer matvarer. Den høye scoringsraten for antidepressiva og

sovemedisin/beroliggende kan skyldes at det foreligger mye usikkerhet assosiert med legemidlene. Det er verdt å merke seg at av de 101 kvinnene i studien var det ingen som rapporterte bruk av antidepressiva og sovemedisin/beroliggende.

Som vist i figur 3.1 overestimerer kvinnene risikoen for visse typer matvarer (egg, muggost) og andre eksponeringer som hårfargingsprodukter og røntgenstråling. Dette kan tolkes som at kvinner blir mer bevisste for ytre eksponeringer når de blir gravide. Et søk på google.no med ”hårfarge” og ”graviditet” ga 3 860 treff, de fleste fra ulike debattforum der kvinnene utveksler erfaring.

Studien viser at kvinnene hadde en økt risikooppfatning ved bruk av naturlegemidler i svangerskapet. Midler mot halsbrann og kvalme samt paracetamol scoret lavere enn naturlegemidler. Dette står i kontrast med den utbredte holdningen om at naturlegemidler er tryggere å bruke enn tradisjonelle legemidler. En mulig årsak er at naturlegemidler den siste tiden har fått økt oppmerksomhet i media for sine manglende standarder og dokumentasjon. Dette kan ha ført til en økt bevisstgjøring rundt potensielle bivirkninger, også i svangerskapet. Kvinnenes holdninger til urtemedisiner i svangerskapet er relativt restriktive og det knyttes stor usikkerhet til bruken av slike preparater.

De fleste kvinnene (75,0 %) hadde brukt et eller flere legemidler i løpet av svangerskapet. Dette er i samsvar med funn fra tidligere studier. Det er et paradoks at mange kvinner, parallelt med en høy frykt for å skade sitt ufødte barn, likevel velger å bruke et legemiddel. Resultatene viser riktignok at kvinner som hadde brukt et spesifikt legemiddel estimerte enn lavere risiko for substansen. Dette gjaldt særlig penicilliner der man fant en signifikant forskjell mellom brukere og ikke-brukere. Penicilliner generelt betraktes som trygge, og det er derfor mulig at kvinnene som har brukt legemidlet har fått tilstrekkelig veiledning av helsepersonell.

Av de 101 kvinnene rapporterte over halvparten (59,4 %) at de bevisst hadde unnlatt å ta et legemiddel fordi de var gravide. Årsaken til dette var i all hovedsak risikoen for fosterskader. Av ordlyden til besvarelsene fremkommer det en reell frykt eller redsel for å skade fosteret samt en usikkerhet for hvorvidt legemidlet er trygt å bruke. Mange kvinner ga uttrykk for at ubehaget ikke veide opp mot den potensielle risikoen de selv mente lå til grunn. Sprikende informasjon fra ulike kilder var også en av årsakene til at enkelte valgte ikke å bruke

legemidlet. Et eksempel er en kvinne med store migreneplager som ikke turte å ta imigran pga ulik informasjon fra lege, pakningsvedlegg og internett. Dette illustrerer viktigheten av å kunne gi informasjon som reduserer usikkerheten mange kvinner opplever i forhold til legemiddelbruk i svangerskapet.

### **5.1.2 Informasjonskilder**

Over halvparten av kvinnene (62,4 %) svarte at de hadde hatt behov for informasjon om legemiddelbruk i svangerskapet. I de fleste tilfellene hadde kvinnene brukt flere informasjonskilder. Dette kan være en indikasjon på at mange velger å dobbeltsjekke informasjonen de mottar. Det er derfor viktig at den informasjonen som gis samsvarer slik det har gjort for 80,0 % av kvinnene i denne studien. For de fleste kvinnene var det legen som ble brukt som informasjonskilde. Likevel er det rom for forbedring da det i 20,0 % av tilfellene ble rapportert om motstridende informasjon fra ulike kilder. Det finnes ingen felles retningslinjer for legemiddelbruk under svangerskapet. I praksis innebærer dette at når helsepersonell skal rådgi gravide og ammende, kan det være tilfeldig hvilken kilde de bruker. Når kildene ikke samsvarer, vil kvinnene få ulik behandling. Dette kan gi en rekke uheldige konsekvenser som utilstrekkelig legemiddelbehandling eller unødvendig engstelse slik som rapportert av hhv 14,3 % og 3,2 % av kvinnene i studien.

### **5.1.3 Vurdering av pakningsvedlegg for Weifapenin ®**

Pakningsvedlegget til Weifapenin ® ble i over halvparten av tilfellene tolket som uklart og utydelig. Det gis ingen klar anbefaling for hvorvidt legemidlet kan eller ikke kan brukes, og dette kan være en av årsakene til at det oppleves som forvirrende. Ordlyden kan også ha en påvirkning til hvordan budskapet tolkes. Selv om det opplyses om ”ingen *kjent* risiko”, kan det tolkes som at dokumentasjonsgrunnlaget ikke er endelig avklart. Resultatene viser dessuten at kvinnene estimerer en urealistisk høy risiko for fosterskader basert på informasjonen i pakningsvedlegget. Generelt indikerer lang klinisk erfaring med fenoksymetylpenicillin (virkestoffet i Weifapenin ®) ingen risiko for skadelige effekter på svangerskapsforløpet<sup>127</sup>. Dette skulle tilsi at legemidlet trygt kan brukes i svangerskapet, men dette budskapet formidles ikke gjennom pakningsvedlegget. Man må da kunne si at anbefalingen som gis skaper en unødvendig usikkerhet for de gravide som velger å bruke medikamentet som i denne studien er > 50 %.



#### **5.1.4 Begrensninger ved studien**

Den lave svarprosenten (49,0 %) antas å skyldes kvinnenens nye livssituasjon. Blant spedbarnsmødrene som deltok i studien var barnas gjennomsnittsalder 12 uker. Utdelingen foregikk i åpen veietime der kvinnene hadde fokus på barnets helsekontroll og hadde derfor ikke mye tid for informasjon om spørreundersøkelsen. Besvarelsene kommer dessuten fra samme geografiske området, vi kan derfor ikke si med sikkerhet at resultatene er representative for hele landet. Resultatene må tolkes i lys av dette.

## 5.2 LITTERATURGJENNOMGANG

De viktigste funnene fra litteraturgjennomgangen er:

- Få relevante epidemiologiske studier mht antibiotika i svangerskapet
- Få studier undersøker risikoen for uheldige påvirkninger av antibiotika på diebarnet
- Noen studier finner en signifikant økt risiko for misdannelse for *makrolider*, *tetracykliner* og *sulfonamider/trimetoprim*
- Manglende samsvar mellom anbefalingene for fem av tolv (42,0 %) antibiotikagrupper i svangerskapet: *makrolider*, *kinoloner*, *nitrofurantoin*, *metenamin* og *metronidazol* og seks av tolv (50,0 %) antibiotikagrupper i ammeperioden: *penicilliner*, *makrolider*, *sulfonamider/trimetoprim*, *linkosamider*, *nitrofurantoin* og *metronidazol*
- Samsvar mellom anbefalingene for syv av tolv (58,0 %) antibiotikagrupper i svangerskapet: *penicilliner*, *tetracykliner*, *sulfonamider/trimetoprim*, *første generasjons cefalosporiner*, *linkosamider*, *kloramfenikol* og *dermatologiske antibiotika* og seks av tolv (50,0 %) antibiotikagrupper i ammeperioden: *tetracykliner*, *kinoloner*, *første generasjons cefalosporiner*, *kloramfenikol* og *dermatologiske antibiotika*
- Felleskatalogen anbefaler tilbakeholdenhet i seks av tolv (50,0 %) og syv av tolv (58,0 %) pakningsvedlegg for hhv antibiotika i svangerskap; *makrolider*, *tetracykliner*, *sulfonamider/trimetoprim*, *ciprofloxacin*, *nitrofurantoin* og *metronidazol* og ammeperioden; *makrolider*, *tetracykliner*, *ciprofloxacin*, *klindamycin*, *nitrofurantoin*, *kloramfenikol* og *metronidazol*
- Litteraturgjennomgangen viser at det ikke foreligger et tilstrekkelig antall store, systematiske studier til å trekke konklusjoner hvorvidt de utvalgte antibiotika utgjør en risiko for uheldige utfall ved bruk i svangerskapet.

### 5.2.1 Antall studier og kvaliteten av disse

For de 30 utvalgte antibiotika er det funnet totalt 35 relevante studier som undersøker risiko for medfødte misdannelser ved eksponering i svangerskapet. Samtlige studier er epidemiologiske der studiedesignen enten er kohort eller kasus-kontroll. Det er et lavt antall studier for hvert enkelt virkestoff og legemiddelgruppe. Flest studier er funnet for makrolidene (totalt 10 studier), mens det for linkosamider, andre antibakterielle midler, kloramfenikol og dermatologiske antibiotika ikke ble funnet noen relevante studier. En av årsakene til at det finnes så få tilgjengelige studier er at gravide fremdeles ekskluderes fra

kliniske studier av etiske årsaker. De kliniske sikkerhetsdata for antibiotikabruk under graviditet kommer derfor ofte fra epidemiologiske studier. For å kunne si noe sikkert om resultatene fra studiene må et tilstrekkelig antall kvinner ha vært eksponert for legemidlet, sykdommen legemidlet brukes mot skal ikke i seg selv ha forårsaket skaden og skaden skal ha vært forenlig med den utviklingsmessige perioden<sup>128</sup>.

9 av de 30 studiene (30 %) er utført av samme hovedforfatter, AE. Czeizel, ved Department of Human Genetics and Teratology i Budapest, Ungarn. Datamaterialet kommer fra samme studiepopulasjon som er hentet fra ”*The Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities*”. Denne studiepopulasjonen brukes ikke bare til å undersøke risiko for misdannelser ved bruk av antibiotika, men også for en rekke andre legemidler<sup>129</sup>. Man har altså gjort en rekke analyser basert på samme gruppe personer. Generelt er det stor sannsynlighet for at man vil få minst ett positivt funn når samme studiepopulasjon undersøkes for mange forskjellige legemiddelgrupper<sup>130</sup>. Man kan forsøke å korrigere for dette ved å benytte Bonferronikorreksjon (korrigerer multiple sammenligningssituasjoner ved en bestemt formel for å unngå falske positive), men vi kan ikke se at dette er gjort her. Det kan derfor knyttes usikkerhet til hvorvidt man kan ha fått falske positive resultater.

Hvor stor populasjon som må undersøkes avhenger av hvor vanlig legemidlet er å bruke, legemidlets skadelige potens og forekomsten av misdannelsen. Beregninger viser at for et teratogent legemiddel som brukes sjeldent må flere enn én million fødsler overvåkes for å kunne identifisere sammenhengen med misdannelser som opptrer med en prevalens på 0,001. Store studiepopulasjoner kreves derfor for å beregne risikoen for spesifikke typer misdannelser. I de tilgjengelige studiene er det en tilsynelatende stor studiepopulasjon i utgangspunktet. Inklusjonskriteriene for studiegruppene er i mange tilfeller svært brede, som f. eks antall registrerte fødsler i en tidsperiode eller eksponering for et bredt spekter av legemiddelgrupper. I realiteten er det derimot en lav prosentandel som er eksponert for det aktuelle legemidlet. Dette gjelder spesielt i de tilfellene der flere legemiddelgrupper analyseres samtidig. Antall gravide kvinner inkludert i studiene er derfor i de fleste tilfellene for lavt til at en økning i forekomsten av misdannelser kan utelukkes. I noen studier er det påpekt at antall kvinner/barn burde vært betydelig høyere. Et eksempel er studien av azitromycin med 15 eksponerte pasienter der det kommenteres at antallet burde vært 800 for å kunne detektere en risikoøkning for vanlige misdannelser, og flere tusen for sjeldne misdannelser.

Valg av kontrollgrupper er avgjørende for problemstillingen (hypotesen som skal utprøves). I studiene som er funnet for de utvalgte antibiotika er det stort sett fem kategorier av kontrollgrupper:

1. Ikke-eksponerte (ofte basert på reseputtak)
2. Eksponerte for ikke-teratogene legemidler
3. Eksponering for *andre* typer antibiotika
4. Spedbarn *uten* misdannelser
5. Spedbarn med *andre* typer misdannelser

Hva som defineres som ikke-teratogene legemidler varierer i studiene. Dermatologiske midler, vitaminer, analgetika, hårfargingsprodukter og rengjøringsprodukter er eksempler på substanser som er beskrevet som ikke-teratogene og som kontrollgruppene kan ha vært eksponert for. I en studie fra 2001 (Diav-Citrin om metronidazol) er kontrollgruppen eksponert for penicilliner, cefalosporiner og erytromycin med den begrunnelse at dette er legemidler kjent for å være ikke-teratogene. I 2005 ble det imidlertid publisert en svensk studie som fant en økt risiko for hjertemisdannelser ved bruk av erytromycin i svangerskapet. Dette illustrerer kompleksiteten ved å ha en kontrollgruppe som har brukt substanser som antas ikke å utgjøre en risiko for fosteret.

Studiene har sammenlignet antibiotikagrupper med en eller flere kontrollgrupper og beregnet odds ratio for en rekke misdannelser. I noen tilfeller er det funnet en odds ratio som indikerer økt risiko for den spesifikke type misdannelse undersøkt. Teoretisk sett anses resultatene som statistisk signifikant der  $OR > 1$  og 1 ikke er innholdt i konfidensintervallet. I studiene utført av Czeizel begrunner forfatteren at en Odds Ratio mellom 1 og 3 ikke er signifikant grunnet en recall bias og konfunderende faktorer i kontrollgruppen. (Kontrollgruppene inkludert i Czeizel's studier består av spedbarn *uten* misdannelser.) Forfatteren begrunner dette med at foreldre til barn *med* misdannelser tenderer å huske flere problemer eller eksponeringer under graviditeten enn foreldre som får normale, friske barn og konsekvensen blir store skjevheter i resultatene.

Eksponeringstidspunkt er ofte beskrevet å kunne se en sammenheng mellom aktuelle problemstillinger. Ofte er hovedfokuset i studien på 1. trimester da risikoen for negativ

påvirkning av fosterutviklingen foreligger i denne perioden. Mindre misdannelser, vekstforstyrrelser og funksjonelle defekter kan forekomme senere i svangerskapet og det tas det også høyde for ved at det analyseres pr. trimester og for svangerskapet i sin helhet.

Opplysninger om dosering og behandlingsvarighet fremkommer sjelden, noe som gjør det vanskelig å vurdere en mulig årsakssammenheng. Man vil da ikke vite om kvinnene har fått korte eller langvarige behandlinger, gjentatte behandlinger eller høy- eller lavdoseregime

Det er få tilgjengelige studier for antibiotikabruk som har undersøkt risiko for uønskede effekter hos diebarn i ammeperioden. De studiene som er utført beskriver i all hovedsak overgang i morsmelk ved hjelp av konsentrasjonsmålinger (se tabeller ”overgang til morsmelk”). Amming tillates sjelden i studieperioden, derfor er det i mange tilfeller vanskelig å trekke sikre konklusjoner om diebarnets systemiske eksponering og eventuelle uønskede effekter. Ut ifra mengde virkestoff i morsmelk kan man gjøre et estimat av barnets teoretiske dose og sammenligne med den tolererte eller godkjente dosen ved direkte administrasjon til barnet selv i de tilfellene legemidler brukes til spedbarn. For de fleste antibiotika vil bruk i ammeperioden sannsynligvis ikke gi tilstrekkelig systemisk konsentrasjon hos barnet til å ha farmakologisk effekt. To unntak er spiramycin og metronidazol der overgangen til morsmelk er såpass høy at man kan påregne effekter i barnet. Til tross for den generelt lave overgangen av antibiotika i morsmelk, er retningslinjene i mange tilfeller restriktive. Ofte begrunnes dette med teoretiske problemstillinger som en påvirkning av barnets GI-traktus eller andre uheldige effekter sett i sammenheng med virkestoffet (eks. artropati ved bruk av ciprofloxacin).

### **5.2.2 Legemidler med risiko for misdannelser**

Det er funnet en signifikant økt risiko for misdannelser i studiene utført for makrolider (erytromycin), tetracykliner og sulfonamider/trimetoprim. Disse studiene har alle metodologiske svakheter som gjør det vanskelig å tolke funnene.

Opplysningene fra den svenske studien tyder på at erytromycin brukt tidlig i svangerskapet kan gi hjertemisdannelser hos fostre. Antall eksponerte pasienter var 1 844 og antall barn med misdannelser var 31 mot forventet 17. Normalt vil 1 av 100 barn fødes med hjertemisdannelser (ukjent etiologi). Dersom tallene stemmer vil bruk av erytromycin tidlig i svangerskapet gi en tilleggssrisiko for hjertemisdannelser på 0,8 %. Funnene må likevel sees i lys av at erytromycin har vært det mest brukte makrolidet i Nord-Amerika og Vest-Europa de

siste 50 årene. Det er en overveiende sannsynlighet at erytromycin har blitt gitt til gravide i løpet av denne tidsperioden. Dersom risikoen er så stor som den svenske studien antyder, skulle man kunne anta at en slik assosiasjon ville blitt oppdaget tidligere.

Det antas å være liten risiko for teratogene effekter ved bruk av tetracykliner i 1. trimester. Resultatet fra prosjektet *The Collaborative Perinatal Project (1959-74)* indikerte likevel en økt risiko for mindre misdannelser ved bruk av tetracyklin i 1. trimester, men antall kasuistikker var såpass lavt at grunnlaget for å trekke konklusjon om det teratogene potensialet var svakt. Datagrunnlaget for tetracykliner er dessuten flere år gammelt. De nyere data antyder en økt risiko for misdannelser ved eksponering for oksytetracykliner i 2. og 3. trimester. I Norge er tetracykliner kontraindisert under hele svangerskapet og man kan anta at legemidlet ikke brukes av gravide i 2. og 3. trimester når graviditeten er kjent. Problemstillingen gjør seg først gjeldene i 1. trimester da eksponering kan ha skjedd før svangerskap er bekreftet, men i henhold til tilgjengelig dokumentasjon er det ikke grunnlag for å anta en risiko for misdannelser.

Nevralrørsdefekter, leppe-kjeve-ganespalte og hjertemisdannelser er sett i studiene av trimetoprim<sup>93,94,95</sup>. Folsyreantagonister slik som trimetoprim kan gi en økt risiko for slike typer misdannelser. Man har funnet at risikoen kan reduseres ved å gi folsyretilskudd, som dermed understøtter teorien om at trimetoprim som folsyreantagonist gir en økt risiko for den type misdannelser. Risikoen er størst i 1. trimester og trimetoprim ansees å være trygt i 2. og 3. trimester.

### **5.2.3 Samsvar mellom retningslinjene**

For svært mange antibiotikagrupper var det lite samsvar mellom anbefalingene som gis fra de internasjonale og nasjonale kildene. Særlig gjør dette seg gjeldende for makrolider, kinoloner, nitrofurantoin, metenamin og metronidazol ved bruk i svangerskapet og penicilliner, makrolider, sulfonamider/trimetoprim, linkosamider, nitrofurantoin og metronidazol ved bruk i ammeperioden. Årsaken til dette kan være at anbefalingene baseres på epidemiologiske studier, kasuistikker og dyrestudier. Det kan være en utfordring å forutse teratogen risiko basert på dette, da særlig med tanke på kvaliteten av studiene og hvorvidt dyreforsøkene kan ekstrapoleres til mennesker. Anbefalingene fra de internasjonale og nasjonale kildene blir derfor i mange tilfeller ulike siden de har forskjellige vurderinger. Eks. retningslinjene for nitrofurantoin i svangerskapet der FASS kontraindiserer grunnet risiko for hemolytisk anemi,

mens Norsk legemiddelhåndbok anbefaler tilbakeholdenhet grunnet mutagene funn i in vitro forsøk (se tabell 23). I den utstrekning det er sprik i anbefalingene, er det likevel ikke absolutte motstridende retningslinjer. Der noen instanser utelukker bruk, er andre mer nyanserte og mener legemidlet kan brukes dersom man tar visse hensyn som begrensning i bestemte trimestre, varighet av behandling eller tidspunkt ifht amming. De samme problemstillingene er ofte vurdert, men alvorlighetsgraden vurderes forskjellig. Selv i de tilfellene det er samsvar mellom anbefalingene kan det være ulike begrunnelser for retningslinjene fordi instansene vektlegger forskjellige aspekter. Å basere en beslutning på en uklar risikovurdering er svært vanskelig. Ut ifra ordlyden i preparatomtalene er det grunn til å tro at uoverenstemmelser i preparatomtalene er forvirrende for helsepersonell som benytter seg av informasjonen i sitt daglige arbeid.

For de utvalgte antibiotika ser man at FDA og Felleskatalogen er gjennomgående mer restriktive enn de andre. Felleskatalogen er den eneste produsentavhengige kilden, og en mulig årsak til deres restriktive holdninger kan være juridiske hensyn. Tekstene preges av kategoriske råd som at enkelte legemidler ikke må ikke brukes fordi det ikke er tilstrekkelig datagrunnlag (eks. metenamin). Totalt anbefaler Felleskatalogen tilbakeholdenhet i seks av de tolv (50 %) legemiddelgruppene ved bruk i svangerskapet og syv av de tolv 58 % legemidlene ved bruk i ammeperioden. Anbefalingene har varierende ordlyd (bør ikke brukes/skal ikke brukes) og er i noen tilfeller nyanserte der det inndeles etter trimestre eller tidspunkt for amming.

Dokumentasjonsgrunnlaget for hvorvidt de utvalgte antibiotika er sikkert å bruke i svangerskap og ammeperiode varierer, men er i de fleste tilfeller ikke endelig avklart. Dette gjenspeiles i de anbefalingene som gis. Kildene skal gi generelle råd til en stor pasientgruppe, unntatt RELIS som gir tilpassede råd for en bestemt henvendelse. I praksis innebærer dette at når helsepersonell skal rådgi gravide og ammende, kan det være tilfeldig hvilken kilde de bruker. Når kildene ikke samsvarer, vil kvinnene få ulik behandling. Dette kan gi en rekke uheldige konsekvenser som utilstrekkelig legemiddelbehandling eller fosterskadelige legemidler.

### **5.3 Fremtidig arbeid**

Det finnes mye tilgjengelig informasjon omkring graviditet og amming. Kvinner søker ofte informasjon fra ulike kilder. Noe av informasjonen de finner vil antagelig være medisinsk kunnskapsbasert, men i mange tilfeller vil kildene ikke være pålitelige. Det kunne derfor vært formålstjenelig med en teratologiinformasjonstjeneste for å ha en sikker informasjonskilde. Dette ville bedret allmennhetens tilgang til kunnskapsbasert informasjon ved eksponering for legemidler i svangerskap og ammeperiode. Tjenesten bør gjøres godt kjent blant kvinner i fertil alder og helsepersonell slik at informasjonen som gis til gravide og ammende er av høy kvalitet.



## 6. KONKLUSJON

Resultatene fra spørreundersøkelsen bekrefter at kvinner overestimerer risikoen for misdannelser ved eksponering for legemidler og andre substanser i svangerskapet og ammeperioden. En høy andel kvinner har behov for legemiddelinformasjon på dette området, og mange oppsøker flere kilder. Bruk av pakningsvedlegg som informasjonskilde gav i vår studie opphav til forvirring og økt risikooppfatning for det spesifikke legemidlet.

Litteraturgjennomgangen viser at det ikke foreligger et tilstrekkelig antall store, systematiske studier til å trekke konklusjoner hvorvidt de utvalgte antibiotika utgjør en risiko for uheldige utfall ved bruk i svangerskapet og ammeperioden. Det er manglende samsvar mellom anbefalingene fra de nasjonale og internasjonale retningslinjene i omtrent halvparten av legemiddelgruppene. De mest restriktive anbefalingene kommer fra den eneste produsentavhengige kilden, Felleskatalogen.

## 7. LITTERATURLISTE

---

- <sup>1</sup> Engeland A, Bramness JG et al. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-06. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:653-60
- <sup>2</sup> Nasjonalt kompetansesenter for amming. Årsrapport 2007
- <sup>3</sup> Matheson I, Kristensen K et al. Drug utilization in breast feeding women: a survey in Oslo. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:453-9
- <sup>4</sup> Koren G. The way women perceive teratogenic risk. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14:727-36
- <sup>5</sup> Sanz E, Gómez-López T et al. Perception of teratogenic risk of common medicines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:127-31
- <sup>6</sup> Koren G, Bologa M et al. Women's perception of teratogenic risk. *Can J Public Health* 1991;82:s11-4, s33-7
- <sup>7</sup> Koren G, Pastuszak A. Prevention of unnecessary pregnancy termination by counselling women on drug, chemical and radiation exposure during the first trimester. *Teratology* 1990;41:657-61
- <sup>8</sup> Goodwin J, Rieder S et al. Counseling regarding pregnancy-related drug exposures by family physicians in Ontario. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14:e59-69
- <sup>9</sup> Polifka JE, Faustmann EM et al. Weighing the risk and the benefits: A call for the empirical assessment of perceived teratogenic risk. *Reprod Toxicol* 1997;11:633-40
- <sup>10</sup> Cohen WR, editor. *Cherry and Merkatz's complications of pregnancy* 2000;5th ed.
- <sup>11</sup> Sosial- og helsedirektoratet. Retningslinjer for svangerskapsomsorgen, 5/2005
- <sup>12</sup> MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:273-6
- <sup>13</sup> Romero R, Oyarzun E et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989;73:576-82
- <sup>14</sup> Larsson PG, Bergstrom M et al. Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome. *AMPI* 2005;113:233-45
- <sup>15</sup> Wallon M, Liou C et al. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999;318:1511-4
- <sup>16</sup> Lassen J. *Listeria monocytogenes* – en opportunist med alvorlige hensikter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999;119:354
- <sup>17</sup> Chung AM, Reed MD et al. Antibiotics and breast-feeding. *Pediatr Drugs* 2002;4:817-37
- <sup>18</sup> Wilson JT. Determinants and consequences of drug excretion in breast milk. *Drug metab Rev* 1983;14:619-52
- <sup>19</sup> Doering PL, Boothsby LA et al. Review of pregnancy labelling of prescription drugs: Is the current system adequate to inform of risk? *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:333-9
- <sup>20</sup> European Commission. A guideline on summary of product characteristics. 2005; Revision 1:1-25
- <sup>21</sup> Norsk apotekerforening. *NAF tidsskrift*. 114 årg, 01.03.06
- <sup>22</sup> Halse H. Harmonisering. Dårlig samsvar på preparatomtaler og pakningsvedlegg. *Nytt om legemidler* 2002; 25, nr. 6: 11
- <sup>23</sup> Myhr K. Kan vi stole på preparatomtaler? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002;122:2644-6
- <sup>24</sup> St.meld. nr. 18 (2004-2005). Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk (Legemiddelmeldingen).

- 
- <sup>25</sup> Ammehjelpen. [www.ammehjelpen.no](http://www.ammehjelpen.no), 25.02.08
- <sup>26</sup> RELIS Årsrapport, 2008
- <sup>27</sup> Schjøtt J, Pomp A et al. Hva spør helsepersonell RELIS Vest om og hvor fornøyd er de med svarene? Tidsskr Nor Lægeforen 2000;120:204–7
- <sup>28</sup> Norsk elektronisk legehåndbok. [www.legehandboka.no](http://www.legehandboka.no), 02.03.08
- <sup>29</sup> Sheaffer C, Hannemann D et al. Post-marketing surveillance system of drugs in pregnancy- 15 years experience of ENTIS. Reprod toxicol 2005;20:331-43
- <sup>30</sup> OTIS Annual report 2005-2007
- <sup>31</sup> Norsk forening for allmennmedisin. Høring: hvordan bedre allmenhetens tilgang til kunnskapsbasert informasjon i svangerskap og ammeperiode, 2007
- <sup>32</sup> Hancock RL, Koren G et al. The effectiveness of teratology information services (TIS). Reprod toxicol 2007;23:125-32
- <sup>33</sup> Hale TW, editor. Medications and mothers' milk: A manual of lactational pharmacology 2008; 13th ed
- <sup>34</sup> FDA pregnancy categories. <http://depts.washington.edu/druginfo/Formulary/Pregnancy.pdf>, 25.02.08.
- <sup>35</sup> Addis A, Sharabi S et al. Risk classification systems for drug use during pregnancy: Are they a reliable source of information? Drug safe 2000;3;245-53
- <sup>36</sup> Larsson MA. A descriptive study of the use of the internet by women seeking pregnancy-related information. Midwifery 2007
- <sup>37</sup> 1. amanuensis Hedvig Nordeng. Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo, pers. medd. 21. Februar 2008
- <sup>38</sup> Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. [www.legemiddelhandboken.no](http://www.legemiddelhandboken.no), 25.02.08
- <sup>39</sup> Eiermann B (red.) Janusinfo – Swedish Finnish Interaction x – referencing. [www.janusinfo.org](http://www.janusinfo.org), 25.02.08
- <sup>40</sup> Lommelegen – Helsesenter på internett. [www.lommelegen.no](http://www.lommelegen.no), 25.02.08
- <sup>41</sup> Drugs in pregnancy and lactation: safefetus.com. [www.safefetus.com](http://www.safefetus.com), 25.02.08
- <sup>42</sup> Toxicology data network. [www.toxnet.nlm.nih.gov](http://www.toxnet.nlm.nih.gov), 25.02.08
- <sup>43</sup> Norsk folkehelseinstitutt, medisinsk fødselsregister. [www.fhi.no](http://www.fhi.no), 28.05.09
- <sup>44</sup> Statens legemiddelverk. Bruk av antibiotika under graviditet 2007
- <sup>45</sup> Schaefer C, editor. Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment 2007; 2nd ed.
- <sup>46</sup> Heikkilä A, Errkola RU et al. The need for adjustment of dosage regimen of penicillin V during pregnancy. Obstet Gynecol 1993;81:919-21
- <sup>47</sup> Nørgaard M, Skriver MV et al. Risk of miscarriage for pregnant users of pivmecillinam: a population-based case-control study. AMPIS 2008;116:278-83
- <sup>48</sup> Larsen H, Nielsen GL et al. Birth outcome and risk of neonatal hypoglycaemia following in utero exposure to pivmecillinam: A population-based cohort study with 414 exposed pregnancy. Scand J Infect Dis 2001;33:439-44
- <sup>49</sup> Dencker BB, Larsen H et al. Birth outcome of 1886 pregnancies after exposure to phenoxymethylpenicillin in utero. Clin Microbiol Infect 2002;8:196-201
- <sup>50</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M et al. Oral phenoxymethylpenicillin treatment during pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2000;263:178-81

- 
- <sup>51</sup> Jepsen P, Skriver MV et al. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:216-21
- <sup>52</sup> Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Pivmecillinam 200 mg
- <sup>53</sup> Prod. Info Smithkline Beecham 2000
- <sup>54</sup> Klasco RK (Ed): Repotox. REPRORISK® System (electronic version). Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://thomsonhc.com>
- <sup>55</sup> Bennett PN, editor. *Drugs and human lactation* 1996;2nd ed.
- <sup>56</sup> Kafetzis DA, Siafag C et al. Passage of cephalosporins and amoxicillin into the breast milk. *Acta Pædiatr Scand* 1981;70:285-8
- <sup>57</sup> Benyamini L, Merlob P et al. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. *Ther Drug Monit* 2005;27:499-502
- <sup>58</sup> Greene H, Burkhart B et al. Excretion of penicillin in human milk following parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1946;51:732-3
- <sup>59</sup> Matsuda S. Transfer of antibiotics into maternal milk. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1984;5:57-60
- <sup>60</sup> Statens legemiddelverk. Erytromycin i svangerskapet: Mulig risiko for hjertemisdannelser. 06.07.2005
- <sup>61</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M et al. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:234-7
- <sup>62</sup> Källen BAJ, Otterblad Olausson P et al. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005;20:209-14
- <sup>63</sup> Louik C, Werler MM et al. Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:288-90
- <sup>64</sup> Cooper WO, Ray WA et al. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Obstet Gynecol* 2002;100:101-6
- <sup>65</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M et al. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 1999;13:531-6
- <sup>66</sup> Bar-Oz B, Diav-Citrin O et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: A prospectiv multi-center observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:31-4
- <sup>67</sup> Drinkard CR, Shatin D et al. Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: Clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9:549-56
- <sup>68</sup> Einarson A, Phillips E et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998;15:523-5
- <sup>69</sup> Cooper WO, Hernández-Díaz S et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:18-28
- <sup>70</sup> Sarkar M, Woodland C et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC pregnancy childbirth* 2006;6:18
- <sup>71</sup> Klasco RK (Ed): Repotox. TERIS® System (electronic version). Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://thomsonhc.com> (17.mars 2009)
- <sup>72</sup> Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Erytromycin 500 mg
- <sup>73</sup> Norsk elektronisk legehåndbok. [www.legehandboka.no](http://www.legehandboka.no), 27.01.2009

- 
- <sup>74</sup> Peeters T, Matthijs G et al. Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1989;257:G470-4
- <sup>75</sup> Ramsey PS, Vaules MB et al. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:714-18
- <sup>76</sup> Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47:554-66
- <sup>77</sup> Sørensen HT, Skriver MV et al. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. *Scand J Infect* 2003;35:104-6
- <sup>78</sup> Honein MA, Paulozzi LJ et al. Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis prophylaxis with erythromycin: a case review and cohort study. *Lancet* 1999;354:2101-5
- <sup>79</sup> Briggs GG, Freeman RK et al, editors. *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk* 2008; 8th ed.
- <sup>80</sup> Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2007
- <sup>81</sup> Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Azitromycin 500 mg
- <sup>82</sup> Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Tetracyclin Arco 250 mg
- <sup>83</sup> Rall DP, Loo TL et al. Appearance and persistence of fluorescent material in tumor tissue after tetracycline administration. *J Nat Cancer Inst* 1957;19:79
- <sup>84</sup> Cohlan SQ, Bevelander G et al. Growth inhibition of prematures receiving tetracycline. *Am J Dis child* 1963;105:65-73
- <sup>85</sup> Rendle-Short TJ. Tetracycline in teeth and bone. *Lancet* 1962;1:1188
- <sup>86</sup> Kline AH, Blattner RJ et al. Transplacental effect of tetracyclines on teeth. *J Am Med Assoc* 1964;188:178-80
- <sup>87</sup> Kutscher AH, Zegarelli EV et al. Discoloration of deciduous teeth induced by administrations of tetracyclines antepartum. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:291-2
- <sup>88</sup> Heinonen OP, Slone D et al, editors. *Birth defects and drugs in pregnancy* 1977; 1th ed:297,313,435,472,486
- <sup>89</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M et al. A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88:27-33
- <sup>90</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M et al. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 1997;89:524-8
- <sup>91</sup> Hale T, editor. *Clinical therapy in breastfeeding patients* 2002; 2nd ed.
- <sup>92</sup> Reid DWJ, Caille G et al. Maternal and transplacental kinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole, separately and in combination. *Can Med Ass J* 1975;112:67s-72s
- <sup>93</sup> Hernández-Díaz S, Werler MM et al. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2001;153:961-8
- <sup>94</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M et al. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: A population based case-control study. *Reprod Toxicol* 2001;15:637-46
- <sup>95</sup> Hernández-Díaz S, Werler MM et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608-14
- <sup>96</sup> Nyhetsblad Subgruppen i nyfødtnedisin/Interessegruppen for neonatologi. Nr 1, April 2004
- <sup>97</sup> Wogelius P, Nærgaard M et al. Further analysis of the risk of adverse birth outcome after maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:323-6

- 
- <sup>98</sup> Larsen H, Nielsen GL et al. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:259-62
- <sup>99</sup> Loebstein R, Addis A et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1336-9
- <sup>100</sup> Schaefer C, Amoura-Elefant E et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Service (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:83-9
- <sup>101</sup> Berkovitch M, Pastuszak A et al. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:535-8
- <sup>102</sup> Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) klindamycin 300 mg
- <sup>103</sup> Bujold E, Morency AM. Antibiotics for the prevention of preterm birth. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:124-5
- <sup>104</sup> Joesoef MR, Hillier SL et al. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1527-31
- <sup>105</sup> Chung AM, Reed MD et al. Antibiotics and breast-feeding. *Pediatr Drugs* 2002;4:817-37
- <sup>106</sup> Steen B, Rane A. Clindamycin passage into human milk. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13:661-4
- <sup>107</sup> Smith JA, Morgan JR et al. Clindamycin in human breast milk. *Can Med Assoc* 1975;112:806
- <sup>108</sup> Gerk PM, Kuhn RJ et al. Active transport of nitrofurantoin into human milk. *Pharmacotherapy* 2001;21:669-75
- <sup>109</sup> Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Furadantin 50 mg
- <sup>110</sup> FDA- product info.10.03.09
- <sup>111</sup> Källen BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod toxicol* 2003;17:255-61
- <sup>112</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M et al. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:119-26
- <sup>113</sup> Gardner J, Guyard-Boileau B et al: Maternal exposure to prescription and non-prescription pharmaceuticals or drugs of abuse and risk of craniosynostosis. *Int J Epidemiol* 1998; 27:64-7
- <sup>114</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M et al. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: A population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1289-96
- <sup>115</sup> Niebyl JR. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol* 2003;20:405-14
- <sup>116</sup> Källen B, Källen K. Läkemedel och fosterskador. [www.janusinfo.se/gravreg/](http://www.janusinfo.se/gravreg/)
- <sup>117</sup> Diav-Citrin O, Shechtman S et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: A prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001;63:186-92
- <sup>118</sup> Sørensen HT, Larsen H et al. Safety of metronidazole during pregnancy: a cohort study of risk of congenital abnormalities, preterm delivery and low birth weight in 124 women. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:854-5
- <sup>119</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M et al. A population based case-control teratologic study of oral metronidazole treatment during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:322-7
- <sup>120</sup> Thapa PB, Withlock JA et al. Prenatal exposure to metronidazole and risk of childhood cancer. *Cancer* 1998;83:1461-8

- 
- <sup>121</sup> Piper JM, Mitchell EF et al. Prenatal use of metronidazole and birth defects: No association. *Obstet Gynecol* 1993;82:348-52
- <sup>122</sup> Passmore CM, McElnay JC et al. Metronidazole excretion in human milk and its effect on the suckling neonate. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:45-51
- <sup>123</sup> Legator MS, Connor T et al. The detection of mutagenic substances in the urine and blood of man. *Ann NY Acad Sci* 1975;269:16-20
- <sup>124</sup> Einarson A, Ho E et al. Can we use metronidazole during pregnancy and breast-feeding: putting an end to the controversy. *Can Fam Physician* 2000;46:1053-4
- <sup>125</sup> Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Fucidin 2 % krem
- <sup>126</sup> Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Bacimycin 250 IE/g/5mg/g
- <sup>127</sup> Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Weifapenin 650 mg
- <sup>128</sup> Bruk av antibiotika under graviditet. Statens legemiddelverk, 2007
- <sup>129</sup> Czeizel AE, Rockenbauer M et al. A Population-based case-control study of acetylsalicylic acid treatments during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9:193-205
- <sup>130</sup> Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology* 1994; 2nd ed.:438

## SPØRRESKJEMA FOR STUDIEN

# *”GRAVIDE OG SPEDBARNSMØDRES OPPFATNING OG VURDERING AV LEGEMIDLER”*





Nedenfor ber vi om litt informasjon om deg selv.

**1. Ditt fødselsår:** \_\_\_\_\_

**2. Hvilken sivilstand har du?**

- ☐ Gift                      ☐ Samboer
- ☐ Enslig                    ☐ Skilt/separert
- ☐ Enke                      ☐ Annet

**3. Hvilken utdanning har du fullført?**

- ☐ 9-årig grunnskole
- ☐ 3-årig videregående skole
- ☐ Høyskole
- ☐ Universitet
- ☐ Annen utdanning

**4. Hva var arbeidssituasjonen for deg da du ble gravid?**

- ☐ Student
- ☐ Hjemmeværende
- ☐ Helsefaglig arbeid
- ☐ Annet lønnet arbeid
- ☐ Ingen av de overstående

**5. Har du et annet morsmål enn norsk?**

- ☐ Nei                      ☐ Ja

**6. Hvis ja, hvilket?** \_\_\_\_\_

**7. Hvor mange barn har du fra før av?**

- ☐ Ingen                      ☐ To barn
- ☐ Ett barn                      ☐ Mer enn to barn

**8. Hvilket av følgende alternativer gjelder for deg?**

- ☐ Jeg er gravid                      ☐ Jeg er spedbarnsmor

**9. Dersom du har født, hvor gammelt er barnet ditt? (i uker)** \_\_\_\_\_

**10. Hvis du er spedbarnsmor, ammer du?**

- ☐ Ja, fullammer
- ☐ Ja, delvis (gir noe morsmelktillegg)
- ☐ Nei

**11. Har du hatt behov for informasjon om legemidler mens du var gravid?**

- ☐ Ja                      ☐ Nei

**12. Hvis ja, hvor fikk du informasjon fra? (Sett eventuelt flere kryss.)**

- ☐ Familie/venner                      ☐ Internett
- ☐ Lege                      ☐ Jordmor
- ☐ Apotek                      ☐ Helsekost
- ☐ Felleskatalogen/pakningsvedlegg                      ☐ Annet

**13. Hvis du fikk informasjon fra flere kilder, var denne informasjon lik?**

- ☐ Ja, helt lik (alt samsvarte)
- ☐ Ja, i det store og hele (alt samsvarte, men ordlyden eller detaljenivået var ulik)
- ☐ Nei, endel av informasjonen var ulik
- ☐ Nei, informasjonen var helt motsatt

**14. Hvis det ikke var samsvar, hva medførte dette for deg? (Sett eventuelt flere kryss.)**

- ☐ Ingenting
- ☐ Jeg ble engstelig
- ☐ Jeg valgte å ikke bruke legemidlet
- ☐ Jeg oppsøkte en ny kilde

Hvilken: \_\_\_\_\_

- ☐ Jeg valgte å stole på én kilde, og se bort i fra den motstridende kilden sa

Jeg stolte på følgende kilde: \_\_\_\_\_

Jeg så bort i fra følgende kilde: \_\_\_\_\_

## OM DIN VURDERING AV RISIKO I SVANGERSKAPET

**15. Blant 100 normalt friske gravide i sunne omgivelser, hvor mange tror du vil føde et barn med en medfødt fosterskade?**

**16. Nå kommer en liste med ulike legemidler, matvarer, rusmidler og andre midler. Angi på skalaen hvor skadelig du mener disse midlene er for fosteret.**

1. Reseptfrie smertestillende (Eks. Paracet, Dispril)	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
2. Penicilliner (Eks. Apocillin, Amoxicillin)	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
3. Sovemedisin/ beroligende (Eks. Valium, Sobril)	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
4. Legemidler mot depresjon (Eks. Seroxat, Cipramil)	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
5. Talidomid	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
6. Reseptfrie legemidler mot halsbrann (Eks. Gaviskon, Link)	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
7. Reseptfrie legemidler mot kvalme (Eks. Postafen)	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
8. Naturmidler	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
9. Muggost (Eks. Roquefort, Gorgonzola)	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
10. Rakfisk	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
11. Egg	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
12. Alkohol ved befruktningstidspunkt (Eks. Vin, øl, sprit)	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
13. Alkohol i 1. trimester (Eks. Vin, øl, sprit)	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
14. Nikotin (Eks. Sigaretter, snus)	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
15. Røntgenbilde ved tannlegebesøk	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
16. Husholdningskjemikalier (Eks. salmiakk og klorin)	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig
17. Hårfargingsprodukter	Ikke fosterskadelig	Alltid fosterskadelig

## DINE SYNSPUNKTER PÅ PAKNINGSVEDLEGG

Tenk deg at du er gravid og legen skriver ut en resept. Med medisinen følger et pakningsvedlegg med informasjon om bruk for gravide og ammende. Ut i fra teksten i dette vedlegget ber vi deg vurdere om du ønsker å ta denne medisinen.

Det er ingen riktige eller gale svar.  
Vi er interessert i dine personlige synspunkter.

### 17. Weifapenin® - ANTIBIOTIKA

#### *Graviditet og amming*

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Weifapenin går over til fosteret, men det er ingen kjent risiko ved bruk under graviditet.

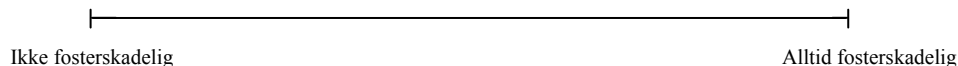
Rådfør deg likevel med lege før bruk av Weifapenin under graviditet.

Weifapenin går over i morsmelk, men virkning på barn som ammes er ikke sannsynlig.

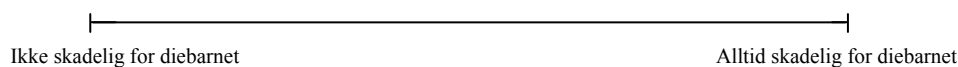
Rådfør deg likevel med lege før bruk av Weifapenin under amming.

#### a. Hvor sikkert tror du dette legemidlet er?

I svangerskapet



I ammeperioden



#### b. Hvor klar og tydelig opplever du teksten?

Svært klart og tydelig

☐

Ganske klart og tydelig

☐

Noe uklart og utydelig

☐

Svært uklart og utydelig

☐

#### c. Ville du brukt dette legemidlet hvis legen sa at du burde i svangerskapet?

☐ Ja

☐ Nei

☐ Vet ikke

#### Hvis JA, hva var den viktigste grunnen til dette?

☐ fordi legen sa det

☐ fordi jeg hadde en infeksjon

☐ annen grunn

#### Hvis NEI, hva var den viktigste grunnen til dette?

☐ fordi teksten gjorde at jeg ikke stolte på det legen sa

☐ fordi infeksjonen ville ha gått over av seg selv

☐ annen grunn

#### d. Ville du brukt dette legemidlet hvis legen sa at du burde hvis du ammet?

☐ Ja

☐ Nei

☐ Vet ikke

#### Hvis JA, hva var den viktigste grunnen til dette?

☐ fordi legen sa det

☐ fordi jeg hadde en infeksjon

☐ annen grunn

#### Hvis NEI, hva var den viktigste grunnen til dette?

☐ fordi teksten gjorde at jeg ikke stolte på det legen sa

☐ fordi infeksjonen ville ha gått over av seg selv

☐ annen grunn

## 18. Cipramil ® - Et legemiddel mot depresjon

### Graviditet

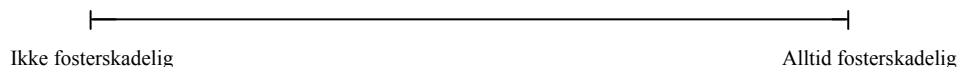
Rådfør deg alltid med lege eller apotek før du tar noen form for medisin. Det er mulighet for at fosteret påvirkes. Rådfør deg derfor alltid med legen før bruk av Cipramil under graviditet.

### Amming

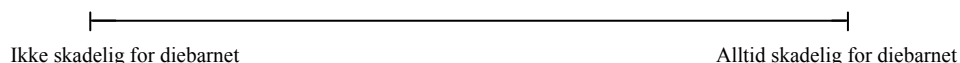
Rådfør deg alltid med lege eller apotek før du tar noen form for medisin. Det er mulig at barn som ammes påvirkes. Rådfør deg derfor med legen din før bruk av Cipramil under amming. Allmenntilstanden til den nyfødte kan bli påvirket ved bruk av denne type legemidler (midler mot depresjon).

### a. Hvor sikkert tror du dette legemidlet er?

I svangerskapet



I ammeperioden



### b. Hvor klar og tydelig opplever du teksten?

Svært klart og tydelig

☐

Ganske klart og tydelig

☐

Noe uklart og utydelig

☐

Svært uklart og utydelig

☐

### c. Ville du brukt dette legemidlet hvis legen sa at du burde i svangerskapet?

☐ Ja

☐ Nei

☐ Vet ikke

Hvis JA, hva var den viktigste grunnen til dette?

- ☐ fordi legen sa det
- ☐ fordi jeg hadde en depresjon
- ☐ annen grunn

Hvis NEI, hva var den viktigste grunnen til dette?

- ☐ fordi teksten gjorde at jeg ikke stolte på det legen sa
- ☐ fordi en depresjon behøver ikke behandles med medisiner
- ☐ annen grunn

### d. Ville du brukt dette legemidlet hvis legen sa at du burde hvis du ammet?

☐ Ja

☐ Nei

☐ Vet ikke

Hvis JA, hva var den viktigste grunnen til dette?

- ☐ fordi legen sa det
- ☐ fordi jeg hadde en depresjon
- ☐ annen grunn

Hvis NEI, hva var den viktigste grunnen til dette?

- ☐ fordi teksten gjorde at jeg ikke stolte på det legen sa
- ☐ fordi en depresjon behøver ikke behandles med medisiner
- ☐ annen grunn

## 19. Nozinan® - Et beroligende middel

### Graviditet

Kontakt lege eller apotek før du tar dette legemidlet. Risiko for fosterskadende effekter. Preparatet skal bare brukes under graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

### Amming

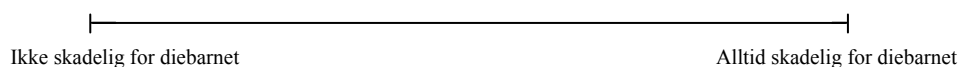
Kontakt lege eller apotek før du tar dette legemidlet. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan påvirkes. Nozinan bør ikke brukes under amming.

### a. Hvor sikkert tror du dette legemidlet er?

I svangerskapet



I ammeperioden



### b. Hvor klar og tydelig opplever du teksten?

Svært klart og tydelig

☐

Ganske klart og tydelig

☐

Noe uklart og utydelig

☐

Svært uklart og utydelig

☐

### c. Ville du brukt dette legemidlet hvis legen sa at du burde i svangerskapet?

☐ Ja

☐ Nei

☐ Vet ikke

Hvis JA, hva var den viktigste grunnen til dette?

- ☐ fordi legen sa det
- ☐ fordi jeg trengte det
- ☐ annen grunn

Hvis NEI, hva var den viktigste grunnen til dette?

- ☐ fordi teksten gjorde at jeg ikke stolte på det legen sa
- ☐ fordi uro kan behandles uten medisiner
- ☐ annen grunn

### d. Ville du brukt dette legemidlet hvis legen sa at du burde hvis du ammet?

☐ Ja

☐ Nei

☐ Vet ikke

Hvis JA, hva var den viktigste grunnen til dette?

- ☐ fordi legen sa det
- ☐ fordi jeg hadde en infeksjon
- ☐ annen grunn

Hvis NEI, hva var den viktigste grunnen til dette?

- ☐ fordi teksten gjorde at jeg ikke stolte på det legen sa
- ☐ fordi uro kan behandles uten medisiner
- ☐ annen grunn

## DINE SYNSPUNKTER PÅ MEDISINER

### 20. Vi vil gjerne spørre deg om dine personlige synspunkter på medisiner.

Det er ingen riktige eller gale svar. Vi er interessert i dine personlige synspunkter.

Dette er utsagn andre personer har gjort om sine medisiner. Vennligst vis hvor mye du er enig eller uenig i dem ved å krysse av i den ruten som passer. (Sett kun ett kryss for hver linje.)

	Svært enig	Litt enig	Usikker	Litt uenig	Svært uenig
<sup>1</sup> Leger forskriver for mange legemidler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>2</sup> Jeg mener all legemiddelbruk er skadelig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>3</sup> De fleste legemidler er vanedannende	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>4</sup> Naturmidler er tryggere enn legemidler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>5</sup> Alle legemidler er giftige	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>6</sup> Leger stoler for mye på legemidler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>7</sup> Hvis leger hadde bedre tid med pasienter, så ville de forskrive færre legemidler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 21. Synspunkter på medisiner i svangerskapet. Vennligst vis hvor mye du er enig eller uenig i dem ved å krysse av i den ruten som passer (Sett kun ett kryss for hver linje.)

	Svært enig	Litt enig	Usikker	Litt uenig	Svært uenig
<sup>1</sup> Jeg mener all legemiddelbruk er skadelig for fosteret	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>2</sup> Selv om jeg er syk og kunne fått legemidler, mener jeg det er bedre for fosteret at jeg ikke behandles med legemidler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>5</sup> Jeg har en høyere terskel for å ta legemidler nå når jeg er gravid enn det jeg hadde før	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>6</sup> Takket være legemiddelbehandling under svangerskapet, reddes mange fosteret årlig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>7</sup> Dersom jeg er syk og kan få legemidler, mener jeg det er bedre for fosteret at jeg blir behandlet med legemidler enn at jeg går ubehandlet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>8</sup> Leger forskriver for mange legemidler til gravide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>9</sup> Urtemedisiner kan generelt brukes av gravide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>10</sup> Gravide bør heller bruke urtemedisiner enn vanlige legemidler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<sup>11</sup> Gravide bør ikke bruke noen urtemedisiner uten at legen har sagt at det er greit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## LITT OM DITT SVANGERSKAP

### 22. Har du brukt noen av følgende preparater mens du har vært gravid?

(Flere kryss er mulig.)

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Reseptfrie smertestillende                     | (Eks. Paracet, Ibux, Dispril)                 |
| <input type="checkbox"/> Betennelsesdempende                            | (Eks. Brexidol, Voltaren)                     |
| <input type="checkbox"/> Penicilliner                                   | (Eks. Apocillin, Amoxicillin, EryMax)         |
| <input type="checkbox"/> Sovemedisin/ Beroliggende                      | (Eks. Valium, Sobril, Imovane)                |
| <input type="checkbox"/> Legemidler mot depresjon                       | (Eks. Seroxat, Cipramil)                      |
| <input type="checkbox"/> Reseptfrie legemidler mot (svangerskaps)kvalme | (Eks. Postafen)                               |
| <input type="checkbox"/> Naturlegemidler                                | (Eks. Solhatt, valeriane, tranebær, Kan Jang) |

- ☐ Har ikke brukt noen av de ovennevnte
- ☐ Har brukt andre legemidler
- Evt hvilke var det?
- 

### 23. Har du bevisst unnlatt å ta et legemiddel fordi du er gravid?

- ☐ Ja
- ☐ Nei
- ☐ Husker ikke

### 24. Hvis ja, hva var årsaken til dette?

---

### 25. Røykevaner:

Røykte du før du ble gravid?

- ☐ Ja, jeg røykte fast
- ☐ Ja, av og til
- ☐ Nei, aldri

Hvis **ja**, røykte du i svangerskapet?

- ☐ Ja, cirka like mye
- ☐ Ja, men mindre
- ☐ Nei

### 26. Alkoholvaner:

Drakk du alkohol rett før unnfangelsen/ de første ukene av svangerskapet før du viste du var gravid?

- ☐ Ja
- ☐ Nei
- ☐ Husker ikke

Hvis **ja**, hvor mye?

- ☐ mer enn 1-2 glass med alkohol i uken
- ☐ 1-2 glass med alkohol i uken
- ☐ 1-2 glass med alkohol i måneden
- ☐ 1-2 glass med alkohol i løpet av svangerskapet
- ☐ Husker ikke

Etter at du fant ut at du var gravid, har du drukket noe alkohol?

- ☐ Ja
- ☐ Nei
- ☐ Husker ikke

Hvis **ja**, hvor mye?

- ☐ mer enn 1-2 glass med alkohol i uken
- ☐ 1-2 glass med alkohol i uken
- ☐ 1-2 glass med alkohol i måneden
- ☐ 1-2 glass med alkohol i løpet av svangerskapet
- ☐ Husker ikke

## 27. Om hvordan du ser på deg selv

<i>Jeg ser på meg selv som en som.....</i>		Svært uenig			Svært enig	
1.	Er pratsom	1	2	3	4	5
2.	Har en tendens til å finne feil ved andre	1	2	3	4	5
3.	Gjør en grundig jobb	1	2	3	4	5
4.	Er deprimert, nedstemt	1	2	3	4	5
5.	Er original, kommer med nye ideer	1	2	3	4	5
6.	Er reservert	1	2	3	4	5
7.	Er hjelpsom og uegoistisk ovenfor andre	1	2	3	4	5
8.	Kan være uforsiktig	1	2	3	4	5
9.	Er avslappet, takler stress godt	1	2	3	4	5
10.	Er nysgjerrig på mange ting	1	2	3	4	5
11.	Er full av energi	1	2	3	4	5
12.	Er en kranglefant	1	2	3	4	5
13.	Er pålitelig i arbeidet mitt	1	2	3	4	5
14.	Kan være anspent	1	2	3	4	5
15.	Er skarpsindig, tenker dypt	1	2	3	4	5
16.	Skaper mye entusiasme	1	2	3	4	5
17.	Er tilgivende av natur	1	2	3	4	5
18.	Har en tendens til å være ustrukturert	1	2	3	4	5
19.	Bekymrer meg mye	1	2	3	4	5
20.	Har livlig fantasi	1	2	3	4	5
21.	Har en tendens til å være stillferdig	1	2	3	4	5
22.	Er tillitsfull	1	2	3	4	5
23.	Har en tendens til å være lat	1	2	3	4	5
24.	Er følelsesmessig stabil	1	2	3	4	5
25.	Er oppfinnsom	1	2	3	4	5
26.	Er selvhøvdende	1	2	3	4	5
27.	Kan være kald og fjern	1	2	3	4	5
28.	Står på til oppgaven er gjennomført	1	2	3	4	5
29.	Kan være humørsyk	1	2	3	4	5
30.	Setter pris på skjønnhet og kunst	1	2	3	4	5
31.	Kan være sjenert og hemmet	1	2	3	4	5
32.	Er hensynsfull og vennlig ovenfor de fleste	1	2	3	4	5
33.	Gjør ting effektivt	1	2	3	4	5
34.	Beholder roen i spente situasjoner	1	2	3	4	5
35.	Foretrekker rutinearbeid	1	2	3	4	5
36.	Er utadvendt og sosial	1	2	3	4	5
37.	Kan noen ganger være uhøflig	1	2	3	4	5
38.	Legger planer og gjennomfører dem	1	2	3	4	5
39.	Blir lett nervøs	1	2	3	4	5
40.	Liker å tenke, leke med ideer	1	2	3	4	5
41.	Har få kunstneriske interesser	1	2	3	4	5
42.	Liker å samarbeide	1	2	3	4	5
43.	Blir lett distraheret	1	2	3	4	5
44.	Har kunnskaper om kunst, musikk eller litteratur	1	2	3	4	5



## Vedlegg 2. FDA pregnancy categories

CATEGORY	INTERPRETATION
<b>A</b>	Adequate, well-controlled studies in pregnant women have not shown an increased risk of fetal abnormalities to the fetus in any trimester of pregnancy.
<b>B</b>	Animal studies have revealed no evidence of harm to the fetus, however, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. <b>OR</b> Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.
<b>C</b>	Animal studies have shown an adverse effect and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. <b>OR</b> No animal studies have been conducted and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women.
<b>D</b>	Adequate well-controlled or observational studies in pregnant women have demonstrated a risk to the fetus.  However, the benefits of therapy may outweigh the potential risk. For example, the drug may be acceptable if needed in a life-threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective.
<b>X</b>	Adequate well-controlled or observational studies in animals or pregnant women have demonstrated positive evidence of fetal abnormalities or risks.  The use of the product is contraindicated in women who are or may become pregnant.

### **Vedlegg 3. The Australian categorisation of risk of drug use during pregnancy**

**Category A:** Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the foetus having been observed.

**Category C:** Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human foetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

**Category B1:** Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects in the human foetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of foetal damage.

**Category B2:** Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects in the human foetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased risk of foetal damage.

**Category B3:** Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects in the human foetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of foetal damage the significance of which is considered uncertain in humans.

**Category D:** Drugs which have caused, are expected to have caused or may be expected to cause, an increased risk of human foetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

**Category X:** Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the foetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

**Note:** For drugs in the B1, B2, and B3 categories, human data are lacking or inadequate and subcategorisation is therefore based on available animal data. The allocation of a B category does not imply greater safety than the C category. Drugs in category D are not absolutely contraindicated in pregnancy (e.g., anticonvulsants). Moreover, in some cases the 'D' category has been assigned on a basis of 'suspicion'.

#### Vedlegg 4. FASS graviditetskategorier

EU-standardtext	Fass-kategori
<p>(<i>Det aktiva innehållsämnet</i>) orsakar/misstänks orsaka allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. (<i>Läkemedlets namn</i>) är kontraindicerat (endast i fall av strikt kontraindikation ges hänvisning till Kontraindikationer) under graviditet.</p> <p>[<i>och om nödvändigt</i>]</p> <p>Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under (och upp till (<i>antal</i>) veckor efter avslutad) behandling.</p>	<b>D</b>
<p>(<i>Det aktiva innehållsämnet</i>) har skadliga farmakologiska effekter på graviditeten och/eller fostret/det nyfödda barnet. (<i>Läkemedlets namn</i>) skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. [<i>Dessa omständigheter bör specificeras.</i>]</p>	<b>C</b>
<p>Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med (<i>det aktiva innehållsämnet</i>) saknas.//Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Risken för människa är okänd.</p> <p>[<i>eller</i>]</p> <p>//Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet /och- eller/ embryonal-/fosterutveckling /och-eller/ förlossning /och-eller/ utveckling efter födseln. Risken för människa är okänd.</p>	<b>B:3</b>
<p>(<i>Läkemedlets namn</i>) skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. [<i>Dessa omständigheter bör specificeras om möjligt.</i>]</p>	<b>B:2</b>
<p>För (<i>det aktiva innehållsämnet</i>) saknas data från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.</p>	<b>B:1</b>
<p>Data från ett begränsat antal (<i>antal</i>) graviditeter tyder inte på skadliga effekter av (<i>det aktiva innehållsämnet</i>) på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Andra epidemiologiska data av betydelse saknas. //Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Betydelsen av dessa för människa är okänd.</p> <p>[<i>eller</i>]</p> <p>//Djurstudier är ofullständiga vad gäller effekter på graviditet /och- eller/ embryonal-/fosterutveckling /och-eller/ förlossning /och-eller/ utveckling efter födseln. Risken för människa är okänd.</p>	<b>B:3</b>
	<b>B:2</b>

Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Data från ett begränsat antal (*antal*) graviditeter tyder inte på skadliga effekter av (*det aktiva innehållsämnet*) på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Andra epidemiologiska data av betydelse saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

**B:1**

Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Data från ett stort antal (*antal*) graviditeter tyder inte på skadliga effekter av (*det aktiva innehållsämnet*) på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. Andra epidemiologiska data av betydelse saknas. Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

**A**

Väl genomförda epidemiologiska studier tyder inte på skadliga effekter av (*det aktiva innehållsämnet*) på graviditeten eller fostrets/det nyfödda barnets hälsa. (*Läkemedlets namn*) kan användas vid graviditet.

## Vedlegg 5. Norsk legemiddelhåndbok 2007 - Kategorier for amming

**MM0:** Lav peroral biotilgjengelighet tilsier liten eller ingen systemisk absorpsjon via barnets mage-tarm-kanal. Vanligvis ingen risiko for barnet, men se tabelltekstene.

**MM1:** Kan brukes av ammende. Legemidlet er blitt brukt i lang tid av ammende, uten at det er rapportert om bivirkninger hos diebarn. Vitenskapelige studier hos ammende har ikke påvist risiko for farmakologiske effekter hos brysternærte barn.

**MM2:** Kan brukes av ammende, men dokumentasjonen er svakere. Legemidlet er blitt studert hos flere ammende uten at bivirkninger er rapportert, eller risikoen for brysternærte barn vurderes som minimal, basert på teoretiske betraktninger.

**MM3:** Usikkert om bruk hos ammende kan anbefales. Det foreligger ingen vitenskapelige studier hos ammende, og det er en teoretisk mulighet for farmakologiske effekter hos brysternærte barn, eller det finnes studier som viser en liten risiko for lette bivirkninger. Bruk anbefales kun hvis fordelene oppveier ulempene. *Alle nye legemidler hvor overgang til morsmelk er ukjent og erfaring mangler, plasseres automatisk i denne kategorien.*

**MM4:** Mulig skadelig. Det foreligger rapporter om bivirkninger hos brysternærte barn, eller stoffets virkningsmekanisme tilsier høy risiko for barnet. I enkelte tilfeller kan fordelene med amming være større enn risikoen for bivirkninger. Blandingsernæring kan vurderes.

**MM5:** Kontraindisert hos ammende. Dokumentert høy risiko hos brysternærte barn, eller mors sykdom gjør at amming er kontraindisert.

**Vedlegg 6. Schaefer C. "Drugs during pregnancy and lactation."**

<i>Risk classification:</i>	
1 Drug of first choice	In general, well-tolerated during pregnancy and lactation; nevertheless, always reevaluate requirement for drug treatment
2 Drug of second choice	Use only if better-tested treatment options fail; there is often insufficient experience during pregnancy and lactation
S Single dose	Single and/or low dosage probably tolerable
T Potentially teratogenic or toxic	Use only if compellingly indicated. Special prenatal diagnostics are required in case of pregnancy exposure
C Contraindicated	No rational indication for use during pregnancy/lactation and/or teratogen or prenatal toxic or toxic during lactation; special prenatal diagnostics are required in case of pregnancy exposure